

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491534 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.08.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/70* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.01

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК С ПОМОЩЬЮ
ДАПАГЛИФЛОЗИНА

(31) 63/057,139; 63/070,869; 63/082,524;
63/093,961; 63/119,711; 63/152,445;
63/161,629

(32) 2020.07.27; 2020.08.27; 2020.09.24;
2020.10.20; 2020.12.01; 2021.02.23;
2021.03.16

(33) US

(62) 202190873; 2021.04.01

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Лангкилде Анна Мария (SE)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с хронической болезнью почек (СКД), с диабетом 2 типа и без него, с помощью ингибитора SGLT2, такого как дапаглифлозин.

A2

202491534

202491534

A2

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК С ПОМОЩЬЮ ДАПАГЛИФЛОЗИНА

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[1] Хроническая болезнь почек (СКД) поражает примерно 10% взрослого населения во всем мире. (Eckardt, K-U et al., *Lancet* 382(9887):158–169, 2013.) Наиболее частыми причинами СКД являются диабет, артериальная гипертензия и хронический гломерулонефрит. Современное лечение СКД включает введение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ-I) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (АРВ), контроль липидов и кровяного давления, а также строгий контроль уровня глюкозы у пациентов с диабетом.

[2] Натрий-глюкозный котранспортер 2 (SGLT2) представляет собой натрий-зависимый почечный белок, который отвечает за реабсорбцию глюкозы обратно в кровь. Ингибиторы SGLT2 представляют собой класс средств, снижающих уровень глюкозы, используемых для снижения уровня глюкозы в крови у пациентов с диабетом 2 типа (Т2D) путем ингибирования почечных белков GLT2. Таким образом, ингибиторы SGLT2 улучшают гликемический контроль с низким риском развития гипогликемии, независимо от секреции инсулина, обеспечивая снижение кровяного давления, веса тела и уровней мочевой кислоты. (Inzucchi et al., *Diabetes & Vascular Dis Res.* 12(2):90-100, 2015.) Ингибиторы SGLT2 уменьшают реабсорбцию глюкозы в почках, тем самым увеличивая экскрецию глюкозы с мочой. (*Там же*).

[3] Настоящее изобретение относится к соединениям, композициям и способам лечения хронической болезни почек (СКД) у пациентов с диабетом 2 типа (Т2D) и без него с использованием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), например дапаглифлозина.

[4] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2, например дапаглифлозин, вводят со средствами стандартной терапии СКД (такими как, например, АСЕ-I и/или АРВ) в той же или другой композиции в то же или в различное время.

[5] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2, например дапаглифлозин, вводят по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством (таким как, например, противодиабетическое средство) в той же или другой композиции в то же или в различное время.

[6] В нижеследующем описании изложены определенные детали, чтобы обеспечить полное понимание различных вариантов осуществления. Однако специалист в данной области техники поймет, что раскрытые варианты осуществления могут быть реализованы на практике без этих подробностей. Эти и другие варианты осуществления станут очевидными при обращении к нижеследующему подробному описанию и прилагаемым графическим материалам.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 представляет собой схематическую диаграмму, описывающую выполняемые в рамках исследования процедуры, где SED = дата окончания исследования, E = включение в исследование, SCV = визит прекращения участия в исследовании и R = рандомизация.

Фиг. 2 представляет собой сводную таблицу окончательных общих данных относительно включения в клиническое исследование DAPA СКД фазы 3.

Фиг. 3 представляет собой сводную таблицу окончательных данных относительно включения в клиническое исследование DAPA СКД фазы 3 с разбивкой по демографическим группам.

Фиг. 4 представляет собой сводную таблицу окончательных данных относительно включения в клиническое исследование DAPA СКД фазы 3 с разбивкой по статусу заболевания на исходном уровне.

Фиг. 5 представляет собой сводную таблицу окончательных данных относительно включения в клиническое исследование DAPA СКД фазы 3 с разбивкой по сопутствующему лекарственному препарату на исходном уровне.

Фиг. 6 представляет собой краткое изложение эффектов дапаглифлозина в отношении устойчивого понижения eGFR на $\geq 50\%$, ESRD и смерти по причине патологии почек или сердечно-сосудистой системы ("CV"), выявленных в клиническом исследовании DAPA СКД фазы 3. В этой таблице показана первичная комбинированная конечная точка, которая представляла собой совокупное количество случаев устойчивого понижения eGFR на $\geq 50\%$, ESRD, смерти по причине патологии почек или CV, а также каждый из ее компонентов (a = подтверждено).

Фиг. 7 представляет собой график, изображающий частоту достижения первичной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$, ESRD и смерть по причине патологии почек или CV, оцененную с применением метода

Каплана-Мейера, и при этом отношения рисков и 95% доверительные интервалы оценивали с применением регрессионных моделей Кокса.

На **фиг. 8** изображен комбинированный первичный исход в соответствии с предварительно определенными подгруппами в клиническом исследовании DAPA СКД фазы 3 (статус T2DM, статус UACR, статус eGFR, статус систолического кровяного давления).

На **фиг. 9** изображен комбинированный первичный исход в соответствии с предварительно определенными подгруппами в клиническом исследовании DAPA СКД фазы 3 (возраст, пол, раса, географический регион).

На **фиг. 10** обобщены результаты относительно первичной и вторичной конечных точек в клиническом исследовании DAPA СКД фазы 3, включая вторичную конечную точку, демонстрирующую то, что дапаглифлозин является более эффективным в отношении сокращения числа событий, относящихся к почечной составляющей без смерти по причине патологии CV, дапаглифлозин является более эффективным в отношении сокращения количества случаев госпитализации по причине HF и смерти по причине патологии CV, и дапаглифлозин является более эффективным в отношении снижения общей смертности по любой причине (по сравнению с группой плацебо или пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно).

На **фиг. 11** обобщены результаты клинического исследования DAPA СКД фазы 3 относительно вторичной конечной точки, указывающие на то, что дапаглифлозин является более эффективным в отношении сокращения количества случаев госпитализации по причине HF и смерти по причине патологии CV, а также относительно каждого из ее компонентов (по сравнению с группой плацебо или пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно).

Фиг. 12 представляет собой график, изображающий частоту достижения вторичной конечной точки в случае раннего эффекта лечения дапаглифлозином применительно к госпитализации по причине HF и смерти по причине патологии CV, оцененную с применением метода Каплана-Мейера, и при этом отношения рисков и 95% доверительные интервалы оценивали с применением регрессионных моделей Кокса.

На **фиг. 13** показан эффект дапаглифлозина в отношении предварительно определенных первичных и вторичных комбинированных исходов у пациентов с диабетом и без него.

Фиг. 14 представляет собой график, изображающий эффект дапаглифлозина в отношении смертности по всем причинам, оцененный с применением метода Каплана-Мейера, и при этом отношения рисков и 95% доверительные интервалы оценивали с применением регрессионных моделей Кокса.

Фиг. 15 представляет собой график, изображающий эффект дапаглифлозина в отношении конечной точки для дапаглифлозина применительно к хроническому диализу, трансплантации почки или смерти по причине патологии почек, оцененный с применением метода Каплана-Мейера, и при этом отношения рисков и 95% доверительные интервалы оценивали с применением регрессионных моделей Кокса.

На **фиг. 16** обобщены результаты относительно эксплоративных конечных точек клинического исследования DAPA СКД фазы 3, показывающие, что дапаглифлозин является более эффективным в отношении снижения показателя времени до первой, второй или третьей госпитализации по причине HF (по сравнению с группой плацебо или пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно) (* показатель отношения частот для анализов повторяющихся событий; **число пациентов с 1, 2 или 3 или большим количеством случаев госпитализации по причине HF).

На **фиг. 17** обобщены результаты относительно первичной конечной точки клинического исследования DAPA СКД фазы 3 (совокупное количество случаев устойчивого понижения eGFR на $\geq 50\%$, ESKD или смерти по причине патологии почек или сердечно-сосудистой системы), стратифицированные по основной причине заболевания почек (диабетическая нефропатия, ишемическая/гипертоническая нефропатия, гломерулонефрит и неизвестной этиологии) (по сравнению с группой плацебо или пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно).

На **фиг. 18** обобщены результаты относительно вторичной почечной конечной точки клинического исследования DAPA СКД фазы 3 (совокупное количество случаев устойчивого понижения eGFR на $\geq 50\%$, ESKD или смерти по причине патологии почек), стратифицированные по основной причине заболевания почек (диабетическая нефропатия, ишемическая/гипертоническая нефропатия, гломерулонефрит и

неизвестной этиологии) (по сравнению с группой плацебо или пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно).

На **фиг. 19** обобщены результаты относительно вторичной конечной точки клинического исследования DAPA СКД фазы 3 (смерть по причине патологии сердечно-сосудистой системы или госпитализация по причине сердечной недостаточности), стратифицированные по основной причине заболевания почек (диабетическая нефропатия, ишемическая/гипертоническая нефропатия, гломерулонефрит и неизвестной этиологии) (по сравнению с группой плацебо или пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно).

На **фиг. 20** обобщены результаты относительно вторичной конечной точки клинического исследования DAPA СКД фазы 3 (смертность по всем причинам), стратифицированные по основной причине заболевания почек (диабетическая нефропатия, ишемическая/гипертоническая нефропатия, гломерулонефрит и неизвестной этиологии) (по сравнению с группой плацебо или пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно).

На **фиг. 21** обобщены результаты относительно первичной конечной точки клинического исследования DAPA СКД фазы 3 (совокупное количество случаев устойчивого понижения eGFR на $\geq 50\%$, ESKD или смерти по причине патологии почек или сердечно-сосудистой системы) для пациентов с IgA-нефропатией по сравнению с группой плацебо или пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

На **фиг. 22** обобщены результаты относительно первичной конечной точки клинического исследования DAPA СКД фазы 3 (совокупное количество случаев устойчивого понижения eGFR на $\geq 50\%$, ESKD или смерти по причине патологии почек или сердечно-сосудистой системы) и вторичных конечных точек (вторичная почечная конечная точка (совокупное количество случаев устойчивого понижения eGFR на $\geq 50\%$, ESKD или смерти по причине патологии почек), вторичная конечная точка (смерть по причине патологии сердечно-сосудистой системы или госпитализация по причине сердечной недостаточности) и смертность по всем причинам), стратифицированные по пациентам с основным сердечно-сосудистым заболеванием или без него по сравнению с группой плацебо или пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

На **фиг. 23** обобщены результаты относительно предварительно определенных и ретроспективных эксплоративных исходов клинического исследования DAPA СКД фазы 3, стратифицированные по пациентам с основным сердечно-сосудистым заболеванием или без него по сравнению с группой плацебо или пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

На **фиг. 24** обобщены результаты относительно первичных и вторичных конечных точек клинического исследования DAPA СКД фазы 3 для пациентов с IgA-нефропатией по сравнению с группой плацебо или пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

На **фиг. 25** показана частота новых случаев развития T2D ($HbA1c \geq 6,5\%$), измеренная после рандомизации в ходе 2 последовательных визитов, предусматриваемых исследованием, или сообщенных исследователем новых случаев T2D по сравнению с получающими плацебо пациентами в рамках клинического исследования DAPA HF фазы 3 с ранее не диагностированным диабетом, т. е. $HbA1c \geq 6,5\%$.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[7] Настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с хронической болезнью почек, включая пациентов с диабетом 2 типа (T2D) или без него, и/или с по меньшей мере одним заболеванием, нарушением или состоянием, ассоциированным с СКД, путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора SGLT2, например дапаглифлозина. Настоящее изобретение также предусматривает способы лечения пациентов с СКД, ассоциированной с ишемией, гипертензией, хроническим гломерулонефритом или IgA-нефропатией.

[8] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы лечения СКД у пациента без диабета 2 типа (T2D), предусматривающие введение пациенту ингибитора SGLT2 в количестве, эффективном для лечения СКД у пациента. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают лечение СКД, ассоциированной с ишемией или гипертензией. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают лечение СКД, ассоциированной с хроническим гломерулонефритом. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают лечение СКД, ассоциированной с IgA-нефропатией (также известной как болезнь Бергера). В других вариантах

осуществления настоящее изобретение предусматривает способы лечения СКД у пациента с T2D, предусматривающие введение пациенту ингибитора SGLT2 в количестве, эффективном для лечения СКД у пациента.

[9] Также раскрыты способы предупреждения или отсрочки прогрессирования СКД, смерти по причине патологии сердечно-сосудистой системы (CV) или смерти по причине патологии почек у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы предупреждения или отсрочки прогрессирования СКД, смерти по причине патологии CV или смерти по причине патологии почек у пациента без T2D, предусматривающие введение пациенту ингибитора SGLT2 в количестве, эффективном для предупреждения или отсрочки прогрессирования СКД, смерти по причине патологии CV или смерти по причине патологии почек у пациента. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы предупреждения или отсрочки прогрессирования СКД, смерти по причине патологии CV или смерти по причине патологии почек, ассоциированных с ишемией, гипертензией, хроническим гломерулонефритом или IgA-нефропатией, у пациента без T2D, предусматривающие введение пациенту ингибитора SGLT2 в количестве, эффективном для предупреждения или отсрочки прогрессирования СКД, смерти по причине патологии CV или смерти по причине патологии почек у пациента. В других вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы предупреждения или отсрочки прогрессирования СКД, смерти по причине патологии CV или смерти по причине патологии почек у пациента с T2D, предусматривающие введение пациенту ингибитора SGLT2 в количестве, эффективном для предупреждения или отсрочки прогрессирования СКД, смерти по причине патологии CV или смерти по причине патологии почек у пациента.

[10] Также раскрыты способы снижения частоты случаев достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$, достижение терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), смерть по причине патологии CV или смерть по причине патологии почек, для пациента с СКД, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы снижения частоты случаев достижения комбинированной

конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$, достижение ESRD, смерть по причине патологии CV или смерть по причине патологии почек, для пациента с CKD и без T2D, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В других вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы снижения частоты случаев достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$, достижение ESRD, смерть по причине патологии CV или смерть по причине патологии почек, для пациента с CKD и T2D, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты случаев достижения индивидуальной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$, для пациента с CKD. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты случаев достижения индивидуальной конечной точки, предусматривающей достижение терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), для пациента с CKD. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты случаев достижения индивидуальной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV, для пациента с CKD. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты случаев достижения индивидуальной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии почек, для пациента с CKD. В некоторых вариантах осуществления, описанных выше, частота достижения конечной точки в группе лечения (т. е. по меньшей мере для одного пациента, подвергавшегося лечению с помощью эффективного количества ингибитора SGLT2) является сниженной по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления, описанных выше, частота достижения конечной точки в группе лечения является сниженной по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии CKD отдельно (т. е. не подвергаясь при этом лечению с помощью эффективного количества ингибитора SGLT2).

[11] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматриваются способы снижения частоты случаев достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$, достижение терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD) или смерть по причине патологии почек, для пациента с CKD, предусматривающие введение

пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы снижения частоты случаев достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$, достижение ESRD или смерть по причине патологии почек, для пациента с CKD и без T2D, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В других вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы снижения частоты случаев достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$, достижение ESRD или смерть по причине патологии почек, для пациента с CKD и T2D, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления, описанных выше, частота достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$, достижение терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD) или смерть по причине патологии почек, для пациента с CKD в группе лечения (т. е. по меньшей мере для одного пациента, подвергавшегося лечению с помощью эффективного количества ингибитора SGLT2) является сниженной по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления, описанных выше, частота достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$, достижение терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD) или смерть по причине патологии почек, для пациента с CKD в группе лечения является сниженной по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии CKD отдельно (т. е. не подвергаясь при этом лечению с помощью эффективного количества ингибитора SGLT2).

[12] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматриваются способы снижения частоты случаев достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV или госпитализацию по причине HF (HF), для пациента с CKD, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы снижения частоты случаев достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV или госпитализацию по причине сердечной недостаточности, для пациента с CKD и без T2D, предусматривающие введение

пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В других вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы снижения частоты случаев достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV или госпитализацию по причине сердечной недостаточности, для пациента с СКД и T2D, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты госпитализации по причине сердечной недостаточности для пациента с СКД. В некоторых вариантах осуществления, описанных выше, частота достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV или госпитализацию по причине сердечной недостаточности, в группе лечения (т. е. по меньшей мере для одного пациента, подвергавшегося лечению с помощью эффективного количества ингибитора SGLT2) является сниженной по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления, описанных выше, частота достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV или госпитализацию по причине сердечной недостаточности, в группе лечения является сниженной по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно (т. е. не подвергаясь при этом лечению с помощью эффективного количества ингибитора SGLT2).

[13] В данном документе раскрыты способы снижения частоты смертности для пациента с СКД, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы снижения частоты смертности для пациента с СКД и без T2D, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В других вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы снижения частоты смертности для пациента с СКД и T2D, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления, описанных выше, частота смертности в группе лечения (т. е. по меньшей мере для одного пациента, подвергавшегося лечению с помощью эффективного количества ингибитора SGLT2) является сниженной по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления, описанных выше, частота смертности в группе лечения является сниженной по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство

стандартной терапии СКД отдельно (т. е. не подвергаясь при этом лечению с помощью эффективного количества ингибитора SGLT2).

[14] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровней гликированного гемоглобина (HbA1c) у страдающих СКД пациентов с T2D относительно исходного уровня.

[15] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты новых случаев постановки диагноза T2D у страдающих СКД пациентов без диабета.

[16] В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют как характеризующегося наличием СКД, при наличии у пациента eGFR от ≥ 25 до ≤ 75 мл/мин/1,73 м². В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется СКД и альбуминурия. В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют как характеризующегося наличием альбуминурии, при наличии у пациента UACR от ≥ 200 до ≤ 5000 мг/г.

[17] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение внутривенного давления, гипертензии, протеинурии и/или перегрузки жидкостью/натрием у пациентов с СКД. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение систолического ВР у пациента относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение систолического ВР у пациента относительно исходного уровня в большей степени по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления систолическое ВР у пациента измеряют в день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) и/или 600 (± 14).

[18] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение количества случаев удвоения уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению с плацебо у пациентов с СКД (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно).

[19] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты случаев развития гиперкалиемии у пациентов с СКД, при которой уровень калия в сыворотке крови составляет $> 6,0$ ммоль/л. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты случаев развития гиперкалиемии у пациентов с СКД, при которой уровни калия в сыворотке крови

составляют $> 5,5$ ммоль/л. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты случаев развития гипокалиемии у пациентов с СКД, при которой уровни калия в сыворотке крови составляют $< 3,5$ ммоль/л. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты случаев развития гипокалиемии у пациентов с СКД, при которой уровни калия в сыворотке крови составляют $< 3,0$ ммоль/л.

[20] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение веса тела пациента относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение веса тела пациента относительно исходного уровня в большей степени по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления вес тела пациента измеряют в день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) и/или 600 (± 14).

[21] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровней альбуминурии у пациента относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровней альбуминурии у пациента относительно исходного уровня в большей степени по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления уровни альбуминурии у пациента измеряют в день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) и/или 600 (± 14).

[22] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты устойчивого снижения функции почек по сравнению с плацебо у пациентов с СКД (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления способ не приводит к снижению eGFR у пациента относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к снижению eGFR относительно исходного уровня в меньшей степени по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты случаев понижения eGFR на $\geq 30\%$ относительно исходного уровня по сравнению с плацебо у пациентов с СКД (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах

осуществления способ обеспечивает снижение частоты случаев понижения eGFR на $\geq 40\%$ относительно исходного уровня по сравнению с плацебо у пациентов с СКД (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления eGFR у пациента измеряют в день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) и/или 600 (± 14).

[23] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение показателя времени до первого случая смерти по причине патологии CV для пациента по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления показатель времени до первого случая смерти по причине патологии CV измеряют в день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) и/или 600 (± 14).

[24] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение показателя времени до первого случая смерти по причине патологии почек для пациента по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления показатель времени до первого случая смерти по причине патологии почек измеряют в день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) и/или 600 (± 14).

[25] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение показателя времени до первого случая госпитализации пациента по причине сердечной недостаточности по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления показатель времени до первого случая госпитализации по причине сердечной недостаточности измеряют в день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) и/или 600 (± 14).

[26] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение общего количества случаев госпитализации пациента по причине сердечной недостаточности и/или смерти по причине патологии CV по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно).

[27] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты случаев достижения страдающим СКД пациентом СКД 4 стадии (eGFR < 30

мл/мин/1,73 м²) по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно).

[28] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты возникновения фатального инфаркта миокарда у пациентов с СКД по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты возникновения нефатального инфаркта миокарда у пациентов с СКД по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно).

[29] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты возникновения ишемического инсульта у пациентов с СКД по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты возникновения геморрагического инсульта у пациентов с СКД по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты возникновения фатального инсульта у пациентов с СКД по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение частоты возникновения нефатального инсульта у пациентов с СКД по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно).

[30] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение доли пациентов с ухудшившимся классом согласно NYHA относительно исходного уровня по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает сохранение или улучшение класса пациента согласно NYHA относительно исходного уровня по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления класс пациента

согласно NYHA определяют в день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) и/или 600 (± 14).

[31] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает улучшение состояния здоровья пациента, оцениваемого с помощью опросника EQ-5D-5L, по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления состояние здоровья пациента, оцениваемое с помощью опросника EQ-5D-5L, определяют в день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) и/или 600 (± 14).

[32] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает улучшение состояния здоровья пациента, оцениваемого с помощью опросника KDQOL 36, по сравнению с плацебо (или по сравнению с пациентами, получающими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно). В некоторых вариантах осуществления состояние здоровья пациента, оцениваемое с помощью опросника KDQOL 36, определяют в день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) и/или 600 (± 14).

[33] Также в данном документе раскрыты способы предупреждения или отсрочки возникновения или начала развития T2D у пациента с предиабетом (т.е. характеризующегося уровнем гликированного гемоглобина $\geq 5,7\%$ и $< 6,5\%$). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется предиабет с СКД. В других вариантах осуществления у пациента имеется предиабет с HF. В некоторых других вариантах осуществления у пациента имеется предиабет с HFrEF. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется предиабет без другого сопутствующего заболевания (например, СКД, HF и т.д.). В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты случаев возникновения или начала развития T2D по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты случаев возникновения или начала развития T2D по сравнению с пациентом, принимающим средство стандартной терапии HF или СКД. В некоторых вариантах осуществления снижение частоты случаев возникновения или начала развития T2D измеряют по времени до первого сообщения относительно измеренного показателя гликированного гемоглобина, составляющего $\geq 6,5\%$. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому,

что отношение рисков составляет менее единицы для снижения частоты случаев возникновения или начала развития T2D по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что отношение рисков составляет менее единицы для снижения частоты случаев возникновения или начала развития T2D по сравнению со средством стандартной терапии HF или CKD.

[34] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии CKD отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии CKD отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет примерно 0,61 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии CKD отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет от примерно 0,51 до 0,72 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии CKD отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по

сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[35] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента с T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента с T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет примерно 0,64 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с T2D 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение

eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет от примерно 0,52 до 0,79 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента с T2D абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента с T2D риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента с T2D предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[36] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента без T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента без T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента без T2D отношение рисков для показателя времени до достижения

первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет примерно 0,50 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента без T2D 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет от примерно 0,35 до 0,72 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента без T2D абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента без T2D риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента без T2D предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[37] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента с $UACR \leq 1000$ мг/г отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $UACR \leq 1000$ мг/г получает по меньшей мере

одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с $UACR \leq 1000$ мг/г отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $UACR \leq 1000$ мг/г получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента с $UACR \leq 1000$ мг/г отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет примерно 0,54 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $UACR \leq 1000$ мг/г получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с $UACR \leq 1000$ мг/г 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет от примерно 0,37 до 0,77 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $UACR \leq 1000$ мг/г получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента с $UACR \leq 1000$ мг/г абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $UACR \leq 1000$ мг/г получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента с $UACR \leq 1000$ мг/г риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $UACR \leq 1000$ мг/г получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента с $UACR \leq 1000$ мг/г предусматриваемых комбинированной конечной точкой

событий, представляющих собой устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $UACR \leq 1000$ мг/г получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[38] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента с $UACR > 1000$ мг/г отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $UACR > 1000$ мг/г получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с $UACR > 1000$ мг/г отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $UACR > 1000$ мг/г получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента с $UACR > 1000$ мг/г отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет примерно 0,62 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $UACR > 1000$ мг/г получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с $UACR > 1000$ мг/г 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет от примерно 0,50 до 0,76 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $UACR > 1000$ мг/г получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента с $UACR > 1000$ мг/г абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по

причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $UACR > 1000$ мг/г получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента с $UACR > 1000$ мг/г риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $UACR > 1000$ мг/г получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента с $UACR > 1000$ мг/г предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $UACR > 1000$ мг/г получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[39] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента с $eGFR < 45$ мл/мин/1,73 м² отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR < 45$ мл/мин/1,73 м² получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с $eGFR < 45$ мл/мин/1,73 м² отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR < 45$ мл/мин/1,73 м² получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента с $eGFR < 45$ мл/мин/1,73 м² отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет примерно 0,63 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR < 45$ мл/мин/1,73 м² получает по меньшей

мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с $eGFR < 45$ мл/мин/1,73 м² 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет от примерно 0,51 до 0,78 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR < 45$ мл/мин/1,73 м² получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента с $eGFR < 45$ мл/мин/1,73 м² абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR < 45$ мл/мин/1,73 м² получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента с $eGFR < 45$ мл/мин/1,73 м² риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR < 45$ мл/мин/1,73 м² получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента с $eGFR < 45$ мл/мин/1,73 м² предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR < 45$ мл/мин/1,73 м² получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[40] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента с $eGFR \geq 45$ мл/мин/1,73 м² отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR \geq 45$ мл/мин/1,73 м² получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с $eGFR \geq 45$ мл/мин/1,73 м²

отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с eGFR ≥ 45 мл/мин/1,73 м² получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента с eGFR ≥ 45 мл/мин/1,73 м² отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет примерно 0,49 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с eGFR ≥ 45 мл/мин/1,73 м² получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с eGFR ≥ 45 мл/мин/1,73 м² 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет от примерно 0,34 до 0,69 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с eGFR ≥ 45 мл/мин/1,73 м² получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента с eGFR ≥ 45 мл/мин/1,73 м² абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с eGFR ≥ 45 мл/мин/1,73 м² получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента с eGFR ≥ 45 мл/мин/1,73 м² риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с eGFR ≥ 45 мл/мин/1,73 м² получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента с eGFR ≥ 45 мл/мин/1,73 м² предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или

ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR \geq 45$ мл/мин/1,73 м² получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[41] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до устойчивого понижения $eGFR$ на $\geq 50\%$ составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до устойчивого понижения $eGFR$ на $\geq 50\%$ согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до устойчивого понижения $eGFR$ на $\geq 50\%$ составляет примерно 0,53 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до устойчивого понижения $eGFR$ на $\geq 50\%$ составляет от примерно 0,42 до 0,67 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента абсолютного риска устойчивого понижения $eGFR$ на $\geq 50\%$ по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента риска устойчивого понижения $eGFR$ на $\geq 50\%$ по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента показателя устойчивого понижения $eGFR$ на $\geq 50\%$ по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[42] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени

до ESRD составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до ESRD согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до ESRD составляет примерно 0,64 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до ESRD составляет от примерно 0,50 до 0,82 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента абсолютного риска ESRD по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента риска ESRD по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента показателя достижения ESRD по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[43] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до смерти по причине патологии CV составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до смерти по причине патологии CV согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах

осуществления способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до смерти по причине патологии CV составляет примерно 0,81 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до смерти по причине патологии CV составляет от примерно 0,58 до 1,12 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента абсолютного риска смерти по причине патологии CV по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента риска смерти по причине патологии CV по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента показателя смерти по причине патологии CV по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[44] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки,

предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет примерно 0,56 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам приводит к тому, что у пациента 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет от примерно 0,45 до 0,68 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[45] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента с T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам приводит к тому, что у пациента с T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной

конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента с T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет примерно 0,57 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с T2D 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет от примерно 0,45 до 0,73 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента с T2D абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента с T2D риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента с T2D предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[46] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента без T2D отношение рисков для показателя

времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам приводит к тому, что у пациента без T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента без T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет примерно 0,51 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам приводит к тому, что у пациента без T2D 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет от примерно 0,34 до 0,75 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента без T2D абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента без T2D риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к

численному снижению у пациента без T2D предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[47] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента с eGFR < 30 отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с eGFR < 30 получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с eGFR < 30 отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с eGFR < 30 получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента с eGFR < 30 отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет примерно 0,73 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с eGFR < 30 получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с eGFR < 30 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет от примерно 0,53 до 1,02 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с eGFR < 30 получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента с eGFR < 30 абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии

почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR < 30$ получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента с $eGFR < 30$ риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR < 30$ получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента с $eGFR < 30$ предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR < 30$ получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[48] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента с $eGFR \geq 30$ отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR \geq 30$ получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с $eGFR \geq 30$ отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR \geq 30$ получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента с $eGFR \geq 30$ отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение $eGFR$ на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет примерно 0,58 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с $eGFR \geq 30$ получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с $eGFR \geq 30$ 95% доверительный интервал для отношения рисков

для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, составляет от примерно 0,47 до 0,71 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с eGFR ≥ 30 получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента с eGFR ≥ 30 абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с eGFR ≥ 30 получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента с eGFR ≥ 30 риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с eGFR ≥ 30 получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента с eGFR ≥ 30 предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с eGFR ≥ 30 получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[49] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых

вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, составляет примерно 0,71 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, составляет от примерно 0,55 до 0,92 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[50] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента с T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной

терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента с T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, составляет примерно 0,70 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с T2D 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, составляет от примерно 0,53 до 0,92 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента с T2D абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента с T2D риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента с T2D предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, по

сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[51] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента без T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента без T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента без T2D отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, составляет примерно 0,79 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента без T2D 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, составляет от примерно 0,40 до 1,55 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента без T2D абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента без T2D риска в отношении

достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента без T2D предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой смерть по причине патологии CV и госпитализацию по причине сердечной недостаточности, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[52] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до смерти по всем причинам составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до смерти по всем причинам согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до смерти по всем причинам составляет примерно 0,69 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до смерти по всем причинам составляет от примерно 0,53 до 0,88 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента абсолютного риска смерти по всем причинам по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента риска смерти по всем причинам по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному

снижению у пациента показателя смерти по всем причинам по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[53] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента с T2D отношение рисков для показателя времени до смерти по всем причинам составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с T2D отношение рисков для показателя времени до смерти по всем причинам согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента с T2D отношение рисков для показателя времени до смерти по всем причинам составляет примерно 0,74 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с T2D 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до смерти по всем причинам составляет от примерно 0,56 до 0,98 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента с T2D абсолютного риска смерти по всем причинам по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента с T2D риска смерти по всем причинам по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента с T2D показателя смерти по всем причинам по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[54] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента без T2D отношение рисков для показателя

времени до смерти по всем причинам составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента без T2D отношение рисков для показателя времени до смерти по всем причинам согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента без T2D отношение рисков для показателя времени до смерти по всем причинам составляет примерно 0,52 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента без T2D 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до смерти по всем причинам составляет от примерно 0,29 до 0,93 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента без T2D абсолютного риска смерти по всем причинам по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента без T2D риска смерти по всем причинам по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента без T2D показателя смерти по всем причинам по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент без T2D получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[55] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей хронический диализ, трансплантацию почки или смерть по причине патологии почек, составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента отношение

рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей хронический диализ, трансплантацию почки или смерть по причине патологии почек, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей хронический диализ, трансплантацию почки или смерть по причине патологии почек, составляет примерно 0,66 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей хронический диализ, трансплантацию почки или смерть по причине патологии почек, составляет от примерно 0,49 до 0,90 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента абсолютного риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей хронический диализ, трансплантацию почки или смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента риска в отношении достижения комбинированной конечной точки, предусматривающей хронический диализ, трансплантацию почки или смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента предусматриваемых комбинированной конечной точкой событий, представляющих собой хронический диализ, трансплантацию почки или смерть по причине патологии почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

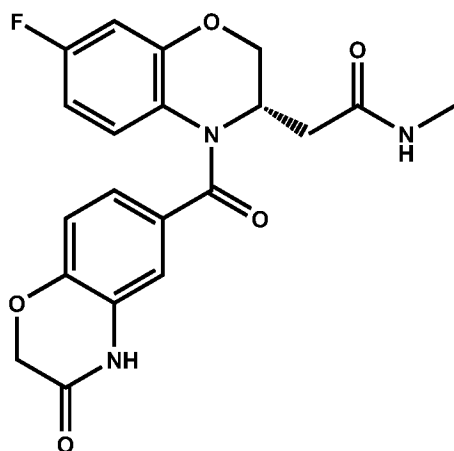
[56] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до первой госпитализации по причине HF составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до первой госпитализации по причине HF согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента отношение рисков для показателя времени до первой госпитализации по причине HF составляет примерно 0,51 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до первой госпитализации по причине HF составляет от примерно 0,34 до 0,76 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента риска для показателя времени до первой госпитализации по причине HF по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента риска для показателя времени до первой госпитализации по причине HF по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному снижению у пациента риска показателя времени до первой госпитализации по причине HF по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[57] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что у пациента с IgA-нефропатией отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет менее единицы по сравнению со схемой

введения, согласно которой пациент с IgA-нефропатией получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с IgA-нефропатией отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, согласно статистике номинально составляет менее единицы по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с IgA-нефропатией получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к тому, что у пациента с IgA-нефропатией отношение рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет примерно 0,29 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с IgA-нефропатией получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. Согласно некоторым способам способ приводит к тому, что у пациента с IgA-нефропатией 95% доверительный интервал для отношения рисков для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, составляет от примерно 0,12 до 0,73 по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с IgA-нефропатией получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают численное снижение у пациента с IgA-нефропатией риска для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с IgA-нефропатией получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к номинально значимому снижению у пациента с IgA-нефропатией риска для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с IgA-нефропатией получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к численному

снижению у пациента с IgA-нефропатией риска для показателя времени до достижения первой комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$ или ESRD и смерть по причине патологии CV или почек, по сравнению со схемой введения, согласно которой пациент с IgA-нефропатией получает по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно.

[58] Также в данном документе раскрыт AZD9977, представляющий собой 2-((3S)-7-фтор-4-[(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)карбонил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-ил)-N-метилацетамид, раскрытый в WO 2016/001631 и имеющий следующую структуру:



[59] В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения СКД, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества AZD9977 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[60] В некоторых вариантах осуществления раскрыт AZD9977 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении СКД у пациента, где указанное лечение предусматривает раздельное, последовательное или одновременное введение AZD9977 и ингибитора SGLT2 указанному пациенту. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[61] В некоторых вариантах осуществления раскрыт ингибитор SGLT2 для применения в лечении СКД у пациента, где указанное лечение предусматривает раздельное, последовательное или одновременное введение ингибитора SGLT2 и

AZD9977 или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[62] В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ снижения у пациентов с СКД скорости прогрессирования почечной недостаточности и/или наступления смерти по причине патологии почек и/или наступления смерти по причине патологии CV, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества AZD9977 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство. В по меньшей мере одном варианте осуществления почечную недостаточность можно определить, например, как понижение eGFR на $\geq 40\%$ или ESRD. В некоторых вариантах осуществления пациенты с СКД могут, например, характеризоваться eGFR в диапазоне 15-89 мл/мин/1,73 м². В других вариантах осуществления пациенты с СКД могут, например, характеризоваться eGFR в диапазоне 15-59 мл/мин/1,73 м². В некоторых вариантах осуществления пациенты с СКД могут, например, быть подверженными высокому риску развития гиперкалиемии (т. е. характеризоваться наличием T2D и/или eGFR в диапазоне 15-59 мл/мин/1,73 м²).

[63] В некоторых вариантах осуществления раскрыт AZD9977 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в снижении у пациентов с СКД скорости прогрессирования почечной недостаточности и/или наступления смерти по причине патологии почек и/или наступления смерти по причине патологии CV, где указанное лечение предусматривает раздельное, последовательное или одновременное введение AZD9977 и ингибитора SGLT2 указанному пациенту. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство. В по меньшей мере одном варианте осуществления почечную недостаточность можно определить, например, как понижение eGFR на $\geq 40\%$ или ESRD. В некоторых вариантах осуществления пациенты с СКД могут, например, характеризоваться eGFR в диапазоне 15-89 мл/мин/1,73 м². В других вариантах осуществления пациенты с СКД могут, например, характеризоваться eGFR в диапазоне

15-59 мл/мин/1,73 м². В некоторых вариантах осуществления пациенты с СКД могут, например, быть подверженными высокому риску развития гиперкалиемии (т. е. характеризоваться наличием T2D и/или eGFR в диапазоне 15-59 мл/мин/1,73 м²).

[64] В некоторых вариантах осуществления раскрыт ингибитор SGLT2 для применения в снижении у пациентов с СКД скорости прогрессирования почечной недостаточности и/или наступления смерти по причине патологии почек и/или наступления смерти по причине патологии CV, где указанное лечение предусматривает раздельное, последовательное или одновременное введение ингибитора SGLT2 и AZD9977 или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство. В по меньшей мере одном варианте осуществления почечную недостаточность можно определить, например, как понижение eGFR на $\geq 40\%$ или ESRD. В некоторых вариантах осуществления пациенты с СКД могут, например, характеризоваться eGFR в диапазоне 15-89 мл/мин/1,73 м². В других вариантах осуществления пациенты с СКД могут, например, характеризоваться eGFR в диапазоне 15-59 мл/мин/1,73 м². В некоторых вариантах осуществления пациенты с СКД могут, например, быть подверженными высокому риску развития гиперкалиемии (т. е. характеризоваться наличием T2D и/или eGFR в диапазоне 15-59 мл/мин/1,73 м²).

[65] В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ снижения риска развития гиперкалиемии у пациента с СКД, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества AZD9977 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[66] В некоторых вариантах осуществления раскрыт AZD9977 или его фармацевтически приемлемая соль для снижения у пациента с СКД риска развития гиперкалиемии у пациента, где указанное лечение предусматривает раздельное, последовательное или одновременное введение AZD9977 и ингибитора SGLT2 указанному пациенту. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[67] В некоторых вариантах осуществления раскрыт ингибитор SGLT2 для снижения у пациента с СКД риска развития гиперкалиемии у пациента, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение ингибитора SGLT2 и AZD9977 или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[68] В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения HFrEF и СКД, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества AZD9977 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[69] В некоторых вариантах осуществления раскрыт AZD9977 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении HFrEF и СКД у пациента, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение AZD9977 и ингибитора SGLT2 указанному пациенту. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[70] В некоторых вариантах осуществления раскрыт ингибитор SGLT2 для применения в лечении HFrEF и СКД у пациента, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение ингибитора SGLT2 и AZD9977 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[71] В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения HFrEF и СКД, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества AZD9977 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор

SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[72] В некоторых вариантах осуществления раскрыт AZD9977 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении HFpEF и CKD у пациента, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение AZD9977 и ингибитора SGLT указанному пациенту. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[73] В некоторых вариантах осуществления раскрыт ингибитор SGLT2 для применения в лечении HFpEF и CKD у пациента, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение ингибитора SGLT2 и AZD9977 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[74] В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения HF и CKD, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту характеризующемуся LVEF, составляющей менее 55%, и eGFR в диапазоне приблизительно 30-60 мл/мин/1,73 м², эффективного количества AZD9977 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[75] В некоторых вариантах осуществления раскрыт AZD9977 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении HF и CKD у пациента, характеризующегося LVEF, составляющей менее 55%, и eGFR в диапазоне приблизительно 30-60 мл/мин/1,73 м², где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение AZD9977 и ингибитора SGLT2 указанному пациенту. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2

представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[76] В некоторых вариантах осуществления раскрыт ингибитор SGLT2 для применения в лечении HF и CKD у пациента, характеризующегося LVEF, составляющей менее 55%, и eGFR в диапазоне приблизительно 30-60 мл/мин/1,73 м², где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение ингибитора SGLT2 и AZD9977 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

[77] В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитором SGLT2 может являться, например, дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство. В по меньшей мере одном варианте осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство, вводимые перорально в количестве 10 мг один раз в день. В любом из приведенных выше вариантов осуществления AZD9977 или его фармацевтически приемлемая соль могут вводиться пациенту в количестве в диапазоне 15-150 мг перорально один раз в день, например 100 мг - 150 мг перорально один раз в день. В любом из приведенных выше вариантов осуществления AZD9977 или его фармацевтически приемлемая соль могут вводиться пациенту в количестве в диапазоне 15-150 мг перорально два раза в день, как например 60 мг два раза в день. В любом из приведенных выше вариантов осуществления AZD9977 или его фармацевтически приемлемая соль могут вводиться в количестве в диапазоне 15-150 мг перорально один раз в неделю.

[78] В любом из приведенных выше вариантов осуществления пациент характеризуется фракцией выброса левого желудочка (LVEF), составляющей 40% или меньше, как например составляющей 35%, 30% или 25% или меньше, и в по меньшей мере одном варианте осуществления составляющей по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется LVEF, составляющей

40% или больше, как например составляющей 45%, 50% или 55% или больше, и в по меньшей мере одном варианте осуществления составляющей менее 55%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется eGFR до введения, составляющей 60 мл/мин/1,73 м² или меньше, как например составляющей 50 мл/мин/1,73 м², 45 мл/мин/1,73 м², 40 мл/мин/1,73 м² или 35 мл/мин/1,73 м² или меньше. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется eGFR до введения, составляющей 30 мл/мин/1,73 м² или больше, как например составляющей 35 мл/мин/1,73 м², 40 мл/мин/1,73 м², 45 мл/мин/1,73 м² или 50 мл/мин/1,73 м² или больше. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется T2D. В некоторых вариантах осуществления у пациента не имеется T2D. В некоторых вариантах осуществления подразумевают, что гиперкалиемия означает уровень калия более 5,5 ммоль/л. В некоторых вариантах осуществления гиперкалиемия может быть легкой (уровни калия в сыворотке крови более 5,5 ммоль/л) или средней/тяжелой (уровни калия в сыворотке крови более 6,0 ммоль/л).

[79] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 выбран из раскрытых в патенте США № 6515177, WO/2003/099836, публикации заявки на патент США № 2006/0194809, публикации заявки на патент США № 2006/0063722 A1, WO/2002/083066, публикации заявки на патент США № 2003/0064935, патенте США № 6774112, публикации заявки на патент США № 2005/0209166, публикации заявки на патент США № 2006/0074031, публикации заявки на патент США № 2006/0035841, публикации заявки на патент США № 2006/0009400, публикации заявки на патент США № 2006/0025349, публикации заявки на патент США № 2006/0122126, публикации заявки на патент США № 2006/0019948, публикации заявки на патент США № 2006/0194809, патенте США № 6908905, патенте США № 6815428, патенте США № 6555519, патенте США № 6683056, EP 598359 A1, JP 035988, патенте США № 5731292, EP 0850948 A1, патенте США № 6048842, JP 09188625 A, JP 09124685 A, JP 09124684, EP 773226 A1, патенте США № 5767094, JP 08027006 A, EP 684254 A1, JP 10245391 (Dainippon), публикации заявки на патент США № 2005/0233982 (Boehringer Ingelheim Corp.), публикации заявки на патент США № 2005/0119192 (Kissei Pharmaceutical Co.), WO/2006/035796 (Kissei Pharmaceutical Co.), JP 2006/117651 (Taisho Pharmaceutical Co.), JP 2004/4359630 (Yamanouchi Pharmaceutical Co.), WO/2006/080421 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaishi), публикации заявки на патент США № 2005/0233988 (Tanabe Seiyaku Co.), WO/2005/012321 (Tanabe Seiyaku Co.), патенте США № 7015201

(Ajinomoto Co.), WO 2006/058597 (Merck Patent GmbH), WO 2006/011469 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha), публикации заявки на патент США № 2003/0195235 (Johnson & Johnson) и WO 2006/037537 (Boehringer Ingelheim).

[80] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 выбран из раскрытых в Tsujihara, K. et al., Chem. Pharm. Bull., 44:1174-1180 (1996); Hongu, M. et al., Chem. Pharm. Bull., 46:22-33 (1998); Hongu, M. et al., Chem. Pharm. Bull., 46:1545-1555 (1998); и Oku, A. et al., Diabetes, 48:1794-1800 (1999).

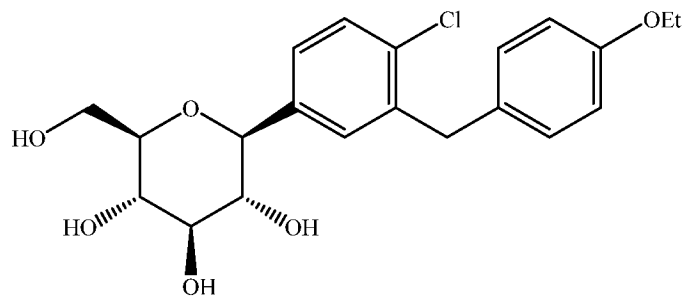
[81] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 может представлять собой дапаглифлозин (FARXIGA®), канаглифлозин (INVOKANA®), эмпаглифлозин (JARDIANCE®), эртуглифлозин (STEGLATRO®), сотаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин или люсеоглифлозин или фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство любого из вышеупомянутых.

[82] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство, например, как описано в патентах США №№ 6414126 и 6515117, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

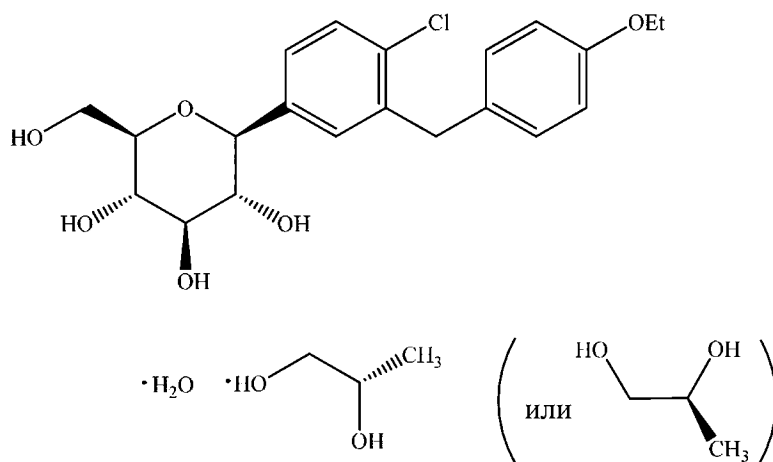
[83] Дапаглифлозин (Forxiga™/Farxiga™) представляет собой высокоселективный и обратимый ингибитор SGLT2. Механизм действия дапаглифлозина обеспечивает прямое и инсулинонезависимое выведение глюкозы почками, что приводит к снижению уровней глюкозы в крови у пациентов с диабетом 2 типа (T2D). Кроме того, дапаглифлозин обладает мягким мочегонным и натрийуретическим действием. Постоянная потеря глюкозы и связанных с ней калорий с мочой приводит к стабильному и устойчивому снижению общего веса тела, преимущественно в результате уменьшения жировой массы, включая как висцеральную, так и подкожную жировую ткань. Кроме того, было показано, что дапаглифлозин снижает ВР и альбуминурию, два прогностических фактора риска прогрессирования СКД.

[84] Химическая структура дапаглифлозина представляет собой

51



[85] В некоторых вариантах осуществления дапаглифлозин представлен в форме некристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления дапаглифлозин представлен в форме кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления дапаглифлозин представлен в форме (S)-пропиленгликолевого ((S)-PG) сольвата, который имеет структуру:



[86] Способы получения (S)-PG-сольвата дапаглифлозина, в том числе кристаллического S-PG-сольвата, представлены в патенте США № 7919598.

[87] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2, например, дапаглифлозин, вводят совместно с применением стандартной терапии. В некоторых вариантах осуществления стандартная терапия включает виды лечения для контроля сопутствующих патологических процессов и/или виды лечения для снижения совокупного количества случаев смерти по причине патологии CV и событий, обусловленных сердечной недостаточностью. В некоторых вариантах осуществления стандартная терапия включает один или несколько лекарственных препаратов или классов лекарственных препаратов, отличных от ингибиторов SGLT2, которые применяются для лечения СКД.

[88] Средства стандартной терапии СКД, как описано в данном документе, можно использовать до и/или во время введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления средства стандартной терапии СКД и ингибитор SGLT2 вводят совместно в одно и то же или в различное время.

[89] Иллюстративные средства стандартной терапии СКД включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE-I или ингибиторы ACE) и блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB). Средства стандартной терапии СКД и их дозы хорошо известны практикующим врачам, которые обследуют и лечат пациентов с СКД. Иллюстративные примеры ингибиторов ACE включают каптоприл, эналаприл и лизиноприл. Иллюстративные примеры ARB включают валсартан, лозартан и ирбесартан.

[90] Иллюстративные средства стандартной терапии HF включают по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF, например, по меньшей мере два или по меньшей мере три или более лекарственных препаратов или классов лекарственных препаратов, отличных от ингибиторов SGLT2, которые применяются для лечения HF, например, HFrEF. Средства стандартной терапии HF, как описано в данном документе, можно использовать до и/или во время введения ингибитора SGLT2, например дапаглифлозина. Лекарственные препараты для стандартной терапии HF и их дозы хорошо известны кардиологам и другим практикующим врачам, которые обследуют и лечат пациентов с HFrEF. Иллюстративные средства стандартной терапии HF включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE); блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB); бета-блокаторы; средства, влияющие на минералокортикоидные рецепторы, такие как антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MRA) и ингибиторы неприлизина.

[91] Другие средства, которые также можно рассматривать в качестве "средств стандартной терапии HF", включают диуретики и петлевые диуретики (например, фуросемид, буметанид и торсемид), дигоксин, инотропный лекарственный препарат, селективные ингибиторы синусового узла, ивабрадин (модулятор синоатриального (SA) узла), антагонисты альдостерона, сосудорасширяющие средства, блокаторы кальциевых каналов (если у пациента нет систолической сердечной недостаточности), гидралазин/изосорбид динитрат или другие лекарственные препараты для лечения HF в рамках практических рекомендаций. См. Yancy C.W. *et al.*, "ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the

American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America, *J Am Coll Cardiol.* 70(6):776-803 (2017).

[92] В данном документе дополнительно раскрыты способы, предусматривающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора SGLT2 отдельно или в комбинации с по меньшей мере одним другим терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство вводят с ингибитором SGLT2 в той же или в другой фармацевтической композиции и в то же или в различное время.

[93] В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство представляет собой противодиабетическое средство, средство против ожирения, антигиперлипидемическое средство, антиатеросклеротическое средство, антигипертензивное средство, антитромбоцитарное средство, антитромботическое средство, антагонист минералокортикоидов, диуретик и/или антикоагулянтное средство. Например, в по меньшей мере одном варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой противодиабетическое средство, такое как бигуанид и/или ингибитор DPP4. Иллюстративным бигуанидом является метформин или его фармацевтически приемлемая соль. Иллюстративные ингибиторы DPP4 включают саксаглиптин, линаглиптин, ситаглиптин и их фармацевтически приемлемые соли.

[94] В некоторых вариантах осуществления противодиабетическое средство выбрано из бигуанидов. В некоторых вариантах осуществления бигуанид представляет собой метформин или его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления бигуанид представляет собой метформин HCl. В некоторых вариантах осуществления бигуанид представляет собой фенформин.

[95] В некоторых вариантах осуществления противодиабетическое средство выбрано из сульфонилмочевин и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления сульфонилмочевина выбрана из глибурида, глимепирида, глипизида, гликлазида и хлорпропамида. В некоторых вариантах осуществления сульфонилмочевина представляет собой глибурид. В некоторых вариантах осуществления сульфонилмочевина представляет собой глипизид.

[96] В некоторых вариантах осуществления противодиабетическое средство выбрано из ингибиторов глюкозидазы и их фармацевтически приемлемых солей. В

некоторых вариантах осуществления ингибитор глюкозидазы выбран из акарбозы и миглитола.

[97] В некоторых вариантах осуществления противодиабетическое средство выбрано из агонистов PPAR- γ . В некоторых вариантах осуществления агонист PPAR- γ выбран из тиазолидиндионов. В некоторых вариантах осуществления тиазолидиндион выбран из троглитазона (например, REZULIN® от Warner-Lambert, раскрытого в патенте США № 4572912), розиглитазона (например, изготовленного SKB), пиоглитазона (например, изготовленного Takeda), MCC-555 от Mitsubishi (раскрытого в патенте США № 5594016), GL-262570 от Glaxo-Wellcome, энглитазона (например, CP-68722, изготовленного Pfizer), дарглитазона (например, CP-86325, изготовленного Pfizer), изаглитазона (например, изготовленного MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), N,N-2344 (Dr. Reddy/NN) или YM-440 (Yamanouchi).

[98] В некоторых вариантах осуществления тиазолидиндион выбран из пиоглитазона и розиглитазона. В некоторых вариантах осуществления тиазолидиндион представляет собой пиоглитазон. В некоторых вариантах осуществления тиазолидиндион представляет собой розиглитазон.

[99] В некоторых вариантах осуществления противодиабетическое средство выбрано из двойных агонистов PPAR- α/γ и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления двойной агонист PPAR- α/γ выбран из AR-НО39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), агонистов, раскрытых в Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes, 47:1841-1847 (1998), а также агонистов, раскрытых в патенте США № 6414002.

[100] В некоторых вариантах осуществления противодиабетическое средство выбрано из ингибиторов $\alpha P2$ и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления ингибитор $\alpha P2$ выбран из раскрытых в патенте США № 6548529.

[101] В некоторых вариантах осуществления противодиабетическое средство выбрано из ингибиторов DPP4 и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления ингибитор DPP4 выбран из раскрытых в патенте США №

6395767, WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-цианопиридин-2-ил)амино]этил]амино]ацетил]-2-циано-(S)-пирролидина) (Novartis), раскрытых в Hughes et al., *Biochemistry*, 38 (36):11597-11603 (1999), TSL-225 (триптофил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (раскрытой в Yamada et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 8:1537-1540 (1998)), 2-цианопирролидидов и 4-цианопирролидидов (раскрытых в Ashworth et al, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 6 (22):1163-1166 и 2745-2748 (1996)).

[102] В некоторых вариантах осуществления ингибитор DPP4 выбран из саксаглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина, алоглиптина и ситаглиптина. В некоторых вариантах осуществления ингибитор DPP4 выбран из саксаглиптина и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления ингибитор DPP4 представляет собой саксаглиптин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор DPP4 представляет собой саксаглиптин HCl.

[103] В некоторых вариантах осуществления противодиабетическое средство выбрано из меглитинидов и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления меглитинид выбран из репаглинида, натеглинида (Novartis) и KAD1229 (PF/Kissei). В некоторых вариантах осуществления меглитинид представляет собой репаглинид.

[104] В некоторых вариантах осуществления противодиабетическое средство выбрано из активаторов глюкокиназы, ингибиторов DGAT-1 и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления активатор глюкокиназы выбран из раскрытых в WO 2008/005964. В некоторых вариантах осуществления ингибитор DGAT-1 выбран из раскрытых в публикации заявки на патент США № 2008/0090876A1.

[105] В некоторых вариантах осуществления противодиабетическое средство выбрано из инсулина, агонистов рецептора GLP-1 и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления противодиабетическое средство представляет собой инсулин.

[106] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство выбрано из средств против ожирения и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления средство против ожирения выбрано из агонистов бета-3-адренергических рецепторов, ингибиторов липазы,

ингибиторов обратного захвата серотонина (и дофамина), модулятора бета-рецепторов тиреоидных гормонов, антагонистов рецепторов МСН-1, агонистов 5-НТ2с-рецепторов, анорексигенных средств, антагонистов рецепторов нейропептида Y (NPY), аналогов лептина, агонистов рецепторов МС4 и антагонистов каннабиноидных рецепторов.

[107] В некоторых вариантах осуществления агонист бета-3-адренергических рецепторов выбран из AJ9677 (Takeda/Dainippon), SB-418790, L750355 (Merck), CP331648 (Pfizer) и других известных бета-3-агонистов, раскрытых в патентах США №№ 5541204, 5770615, 5491134, 5776983 и 5488064. В некоторых вариантах осуществления агонист бета-3-адренергических рецепторов выбран из AJ9677, L750355 и CP331648.

[108] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство выбрано из антигиперлипидемических средств и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления антигиперлипидемическое средство выбрано из ингибиторов HMG-CoA-редуктазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HMG-CoA-редуктазы выбран из мевастатина и родственных соединений, раскрытых в патенте США № 3983140, ловастатина (мевинолина) и родственных соединений, раскрытых в патенте США № 4231938, правастатина и родственных соединений, таких как раскрытые в патенте США № 4346227, симвастатина и родственных соединений, раскрытых в патентах США №№ 4448784 и 4450171, а также розувастатина и родственных статиновых соединений, раскрытых в патенте США № 5753675.

[109] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство выбрано из антигипертензивных средств и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления антигипертензивное средство выбрано из бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов (L-типа и/или T-типа), диуретиков, ингибиторов ренина, ингибиторов ACE, антагонистов рецепторов AT-1, антагонистов рецепторов ET, таких как раскрытые в патентах США №№ 5612359 и 6043265, двойного антагониста ET/АП, такого как раскрытый в WO 00/01389, ингибиторов нейтральной эндопептидазы (NEP), ингибиторов вазопепсидазы и нитратов.

[110] В некоторых вариантах осуществления антигипертензивное средство выбрано из бисопролола, карведилола, метопролола сукцината, дилтиазема, верапамила, нифедипина, амлодипина, мибефрадила, хлортиазида, гидрохлортиазида,

флуметиазида, гидрофлуметиазида, бендрофлуметиазида, метилхлортиазида, трихлорметиазида, политиазида, бензтиазида, этакриновой кислоты, трикринафена, хлорталидона, фуросемида, мусолимина, буметанида, триамтерена, амилорида, спиронолактона, торасемида, индапамида, метолазона, триамтерена, эплеренона, каптоприла, зофеноприла, фозиноприла, эналаприла, церонаприла, цилазаприла, делаприла, пентоприла, квинаприла, рамиприла, лизиноприла, периндоприла, трандолаприла, лозартана, ирбесартана, валсартана, кандесартана, ситаксентана, атрасентана, омапатрилата, гемопатрилата, гидралазина, изосорбида динитрата, нитроглицерина и нитропрусида.

[111] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство выбрано из антитромбоцитарных средств и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления антитромбоцитарное средство выбрано из клопидогрела, тиклопидина, прасугрела и аспирина.

[112] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство выбрано из антитромботических средств, антикоагулянтных средств и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления антитромботическое средство и/или антикоагулянтное средство выбрано из ингибиторов тромбина, ингибиторов агрегации тромбоцитов, ингибиторов PAI-1, ингибиторов α -2-антиплазмина, антагонистов рецепторов тромбосана, миметиков простаглицина и ингибиторов фосфодиэстеразы (PDE).

[113] В некоторых вариантах осуществления антитромботическое средство и/или антикоагулянтное средство выбрано из клопидогрела, тиклопидина, прасугрела (Eli Lilly), XR-330, T-686, антитела к α -2-антиплазмину, ифетробана, дипиридамола, цилостазола, аспирина, ифетробана, пикотамида и кетансерина.

[114] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2, например дапаглифлозин, вводят по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством в той же или в другой композиции в то же или в разное время. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство вводят до ингибитора SGLT2, например дапаглифлозина, после него или параллельно с ним.

[115] В некоторых вариантах осуществления дапаглифлозин составляют в виде комбинированной фармацевтической композиции с фиксированной дозой с другим терапевтическим средством, таким как, например, другое противодиабетическое

лекарственное средство. Дапаглифлозин/метформин с замедленным высвобождением (XIGDUO®), и дапаглифлозин/саксаглиптин (QTERN®), и дапаглифлозин/саксаглиптин/метформин (QTERNMET®) являются примерами комбинированных фармацевтических композиций, содержащих дапаглифлозин.

[116] В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение для комбинации из по меньшей мере одного соединения, выбранного из ингибиторов SGLT2, например дапаглифлозина, и их пролекарств, и по меньшей мере одного другого терапевтического средства находится в диапазоне от приблизительно 0,01:1 до приблизительно 300:1. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение для комбинации из по меньшей мере одного соединения, выбранного из ингибиторов SGLT2, например дапаглифлозина, и их пролекарств, и по меньшей мере одного другого терапевтического средства находится в диапазоне от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 200:1. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение для комбинации из по меньшей мере одного соединения, выбранного из ингибиторов SGLT2, например дапаглифлозина, и их пролекарств, и по меньшей мере одного другого терапевтического средства находится в диапазоне от приблизительно 0,2:1 до приблизительно 100:1.

[117] В некоторых вариантах осуществления пациенты, подвергаемые лечению, соответствуют по меньшей мере одному из следующих условий:

- (a) у пациента не имеется аутосомно-доминантной или аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, волчаночного нефрита или ANCA-ассоциированного васкулита;
- (b) пациент не подвергался цитотоксической терапии, иммуносупрессивной терапии или другой иммунотерапии, проводимых в отношении первичного или вторичного заболевания почек, в течение 6 месяцев до начала лечения с помощью ингибитора SGLT2;
- (c) пациент не подвергался процедуре трансплантации органов согласно анамнезу;
- (d) у пациента не имеется непереносимости ингибиторов SGLT2;
- (e) у пациента не имеется сахарного диабета 1 типа (T1D);
- (f) на момент лечения у пациента не имеется застойной сердечной недостаточности класса IV согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA);

- (g) у пациента не наблюдалось случаев инфаркта миокарда (MI), нестабильной стенокардии, инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в течение 12 недель до начала лечения с помощью ингибитора SGLT2;
- (h) пациент не подвергался коронарной реваскуляризации (чрескожному коронарному вмешательству [PCI] или аортокоронарному шунтированию [CABG]) или восстановлению/замене клапана в течение 12 недель до начала лечения, и для него не запланировано прохождение каких-либо из этих процедур;
- (i) у пациента не имеется какого-либо состояния, не относящегося к группе заболеваний почек и (CV), характеризующегося ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, составляющей менее 2 лет;
- (j) на момент лечения у пациента не имеется активного злокачественного новообразования, требующего лечения;
- (k) на момент лечения у пациента не имеется нарушения функции печени (аспартаттрансаминаза [AST] в > 3 раза больше верхней границы нормы [ULN], аланинтрансаминаза [ALT] в > 3 раза больше верхней границы нормы [ULN] или общий билирубин в > 2 раза больше ULN);
- (l) у пациента не имеется известного заболевания, передающегося через кровь, выбранного из вируса Эбола, вируса лихорадки Ласса, вирусов гепатита А, В, С, D или Е и ВИЧ 1 или 2 типа; и/или
- (m) пациент не является женщиной с детородным потенциалом, которая (1) не была подвергнута химической или хирургической стерилизации или не желает использовать приемлемый с медицинской точки зрения способ контрацепции, (2) имела положительный результат теста на беременность или (3) которая осуществляет грудное вскармливание.

[118] В некоторых вариантах осуществления пациентов отбирают, когда они соответствуют одному или нескольким условиям (a) - (m), перечисленным выше. В некоторых вариантах осуществления пациентов отбирают, когда они соответствуют каждому из условий (a) - (m), перечисленных выше.

[119] В некоторых вариантах осуществления у пациента уровень HbA1c находится в диапазоне от приблизительно 6,0 до приблизительно 6,9%. В некоторых вариантах осуществления у пациента уровень HbA1c находится в диапазоне от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,5%.

[120] Эффективность соединений по настоящему изобретению при лечении и/или предупреждении СКД и/или заболеваний, нарушений и/или состояний, ассоциированных с ней, может легко быть определена специалистом в соответствующей области техники. Определение и корректировка подходящего режима введения доз (например, корректировка количества соединения на дозу и/или количества доз и частоты введения доз) также может легко быть выполнена специалистом в соответствующей области техники. Один из способов диагностики, в том числе физикальное обследование, оценку и мониторинг клинических симптомов, а также выполнение аналитических тестов и способов, описанных в данном документе, или любую их комбинацию можно применять для мониторинга состояния здоровья пациента.

[121] Эффективное количество или терапевтически эффективное количество относится к количеству по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно такое соединение по настоящему изобретению, которое при введении пациенту в качестве однократной дозы либо в качестве части серии доз является эффективным для обеспечения получения по меньшей мере одного терапевтического эффекта. Доза может зависеть от массы тела, веса и/или объема крови пациента. Мониторинг терапевтической эффективности у пациентов, как правило, можно осуществлять с использованием анализов, подходящих для заболевания, нарушения и/или состояния, в отношении которых осуществляется лечение или предупреждение. Мониторинг уровня соединения, вводимого пациенту, можно осуществлять путем определения уровня соединения (или метаболита соединения) в биологической жидкости, например, в крови, фракции крови (например, сыворотке крови), и/или в моче, и/или в другом биологическом образце от пациента. Любой способ, применяемый на практике в данной области техники для выявления соединения или его метаболита, можно применять для измерения уровня соединения в ходе осуществления терапевтического режима.

[122] Доза соединения, описанного в данном документе, может зависеть от состояния пациента, т. е. стадии заболевания, тяжести симптомов, вызванных заболеванием, общего состояния здоровья, а также возраста, пола и веса и других факторов, очевидных для специалиста в области медицины.

[124] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают пероральное введение пациенту ингибитора SGLT2, такого как дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство, в дозе 2,5 мг/день, 5,0 мг/день или 10 мг/день. В по меньшей мере одном варианте осуществления доза дапаглифлозина составляет 10 мг/день.

[125] Термины "осуществление лечения", или "лечение", или "лечить" относятся к терапевтическим мерам, с помощью которых осуществляют излечение, замедление, ослабление симптомов и/или остановку прогрессирования диагностированного патологического заболевания, состояния или нарушения. Лечение не обязательно должно приводить к полному излечению состояния; этот термин охватывает частичное подавление или ослабление состояния, которое подвергают лечению.

[126] Используемый в данном документе термин "приблизительно" означает в пределах 20%, как например в пределах 10%, а также, например, в пределах 5%, от указанного значения или диапазона.

[127] Термин "или" используется в данном документе как подразумевающий термин "и/или" и используется взаимозаменяемо с ним, если контекст явно не указывает на иное.

[128] Используемый в данном документе термин "другое терапевтическое средство" относится к терапевтическому средству, отличному от ингибиторов SGLT2 по настоящему изобретению или их пролекарств.

[129] Используемый в данном документе термин "пролекарство" включает, например, сложные эфиры и карбонаты, которые могут превращаться, например в физиологических условиях или путем сольволиза, в дапаглифлозин. Таким образом, термин "пролекарство" включает метаболитические предшественники дапаглифлозина, которые являются фармацевтически приемлемыми. Термин пролекарство также включает ковалентно связанные носители, которые высвобождают дапаглифлозин *in vivo*, когда такое пролекарство вводят пациенту. Неограничивающие примеры пролекарств включают сложные эфиры и карбонаты, образующиеся посредством реакции одной или нескольких гидроксильных групп дапаглифлозина с алкил-, алкокси- или арилзамещенными ацилирующими средствами с использованием процедур, известных специалистам в данной области, для получения ацетатов, пивалатов, метилкарбонатов, бензоатов и т. п. Различные формы пролекарств известны

из уровня техники. Для примеров таких пролекарств см. (1) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) и *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); (2) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", H. Bundgaard, p. 113-191 (1991); (3) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); (4) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); и (5) N. Kakeya, et al., *Chem Pharm Bull*, 32, 692 (1984).

[130] Используемый в данном документе термин "достижение терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD)" относится к (i) наличию устойчивой eGFR < 15 мл/мин/1,73 м², (ii) получению лечения посредством хронического диализа или (iii) получению трансплантата почки. ESRD также может обозначаться как "терминальная стадия заболевания почек" (ESKD) и может использоваться в данном документе взаимозаменяемо.

[131] В следующих примерах представлены иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалисту обычной квалификации в данной области будут известны многочисленные модификации и видоизменения, которые можно выполнить без изменения сущности или объема настоящего изобретения. Такие модификации и видоизменения охватываются объемом настоящего изобретения. Приведенные примеры никоим образом не ограничивают настоящее изобретение.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Исследование для оценки эффекта дапаглифлозина в отношении почечных исходов и смертности по причине патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек (DAPA CKD)

План исследования

[132] Данное исследование являлось международным, многоцентровым, управляемым событиями, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием с параллельными группами, проводимым с целью оценки эффекта 10 мг дапаглифлозина относительно плацебо при введении один раз в день в дополнение к стандартной терапии для предупреждения прогрессирования хронической болезни почек (CKD) или смерти по причине патологии сердечно-сосудистой системы (CV)/смерти по причине патологии почек. Исследование проводилось согласно плану, представленному на **фиг. 1**.

[133] График предусматриваемых исследованием визитов и анализов представлен в таблице 1 ниже.

Мероприятие	Включе- ние в иссле- дование	Рандоми- зация	Визиты в исследовательский центр					Преждевре- менное прекраще- ние лечения	Визит заверше- ния иссле- дования
			1	2	3	4	5		
Номер визита	1	2	3	4	5	6	7, 8, 9 п т. д.	PTDV	SCV
День	-14 (± 7)	0	14 (± 3)	60 (± 7)	120 (± 7)	240 (± 14)	360 (± 14 и каждый 4-й месяц)		через ≤ 6 недель от SED
Подписание формы информированного согласия (ICF)	X								
Проверка на соответствие критериям включения/исключения	X	X							
Включение в IxRS	X								
Рандомизация в IxRS		X							
Оценка демографических данных	X								
Оценка медицинского/хирургического анамнеза	X								
Измерение показателей жизненно важных функций (BP, пульса и веса тела)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Измерение роста	X								
Проведение анализов в местной лаборатории ^a	X ^a								
Проведение анализов в центральной лаборатории ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Определение UACR в разовой порции мочи, сбор образцов в центральной лаборатории	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тестирование на беременность	X	X							
Отбор образца для исследований в отношении биомаркеров, если необходимо ^c		X					X ^c		
Отбор образца для генетических исследований, если необходимо ^c		X							
Сбор образцов для оценки ПК (перед введением дозы)							X ^d		
Оценка потенциальных конечных точек, SAE, DAE и т. д., AE, представляющих интерес ^c	X ^c	X	X	X	X	X	X	X	X
Заполнение опросника KDQOL™-36		X					X ^f	X	X
Заполнение опросника EQ-5D-5L		X			X	X	X ^f	X	X
Общий физикальный осмотр		X						X	X
Целевой физикальный осмотр			X	X	X	X	X		
Запись электрокардиограммы (ЭКГ)		X							
Прим сопутствующего лекарственного препарата		X	X	X	X	X	X	X	X
Выдача (включая верификацию набора посредством IxRS)/получение IP		X			X	X	X	X	X
Напоминание о соблюдении инструкций в отношении IP		X	X	X	X	X	X		

^a Проведение анализа в местной лаборатории являлось необязательным для оценки соответствия критериям (в соответствии с местными правилами) eGFR и/или альбуминурии.

- ^b Анализы в центральной лаборатории включали определение щелочной фосфатазы (ALP), ALT, AST, билирубина, азота мочевины в крови (BUN), креатинина (включая анализ с определением eGFR), гематокрита, гемоглобина (Hb), HbA1c, фосфата, калия и натрия.
- ^c Получение образцов крови и мочи с целью будущего использования для определения биомаркеров и/или генетических исследований не являлось обязательным. Образцы для определения биомаркеров собирали во время визитов 2 и 7, а образцы для генетических исследований собирали во время визита 2. Образцы для определения РК собирали во время визита 7.
- ^d SAE регистрировали с момента получения информированного согласия на протяжении всего исследования до последнего визита пациента включительно. Конечные точки исследования, DAE, AE, ведущие к снижению дозы и временным перерывам, и другие представляющие интерес AE регистрировали с момента рандомизации на протяжении всего исследования до последнего визита пациента включительно.
- ^e Опросники PRO заполняли, как указано, вплоть до визита 7, а затем каждые 12 месяцев, а также во время PTDV и визита завершения исследования (SCV).

[134] *Исходы, сообщаемые пациентами (PRO).* PRO представляет собой общий термин, относящийся ко всем исходам и симптомам, о которых непосредственно сообщает пациент. В исследовании использовали следующие PRO: KDQOL™-36 и EQ-5D-5L (см. **приложение В** и **приложение С**). Пациентов просили заполнить EQ-5D-5L и KDQOL™-36 во время визитов, как указано в таблице 1.

[135] *Качество жизни при заболевании почек-36 (KDQOL™-36).* KDQOL™-36 представляет собой сокращенную форму KDQOL, который является опросником для самостоятельного заполнения, объединяющим общие и специфические для заболевания компоненты для оценки связанного с состоянием здоровья качества жизни пациентов с СКД (см. **приложение В**).

[136] *Пятикомпонентный пятиуровневый опросник EuroQol (EQ-5D-5L).* EQ-5D-5L представляет собой опросник для самостоятельного заполнения, который используется для получения стандартизированной меры состояния здоровья, также называемой баллом полезности. Баллы полезности EQ-5D-5L получили широкое признание среди

организаций, возмещающих затраты на лечение, и будут использоваться для подтверждения экономических оценок здоровья (см. приложение С).

Популяция пациентов

[137] Исследуемая популяция, выбранная для этого исследования, предусматривала широкую популяцию пациентов с нарушением функции почек. Целевая популяция характеризовалась наличием СКД (определяемой как eGFR от ≥ 25 до ≤ 75 мл/мин/1,73 м²) с альбуминурией (определяемой как соотношение альбумина и креатинина в моче [UACR] от ≥ 200 до ≤ 5000 мг/г) с диабетом 2 типа (T2D) или без него. Однако исключали пациентов с известной поликистозной болезнью почек, гломерулонефритом с обострениями (волчанка или васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA)) или продолжающимся активным воспалением почек.

[138] Пациенты с T2D на момент рандомизации в этом исследовании продолжали назначенное для них лечение T2D. Для пациентов допускались процедуры корректировки назначенного им противодиабетического лечения по усмотрению врача, осуществляющего лечение имеющегося у них диабета.

[139] Осуществление сопутствующего лечения (т. е. лечения в комбинации с исследуемым продуктом ("IP")) в открытом режиме с помощью ингибиторов SGLT2, например дапаглифлозина, эмпаглифлозина, канаглифлозина, эртуглифлозина, тофоглифлозина и лузеоглифлозина, а также комбинированных препаратов с фиксированными дозировками, содержащих эти лекарственные средства, было запрещено.

[140] Окончательные данные относительно включения пациентов в клиническое исследование DAPA СКД фазы 3 показаны на фиг. 2-5.

[141] Пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям:

- Женщины или мужчины в возрасте ≥ 18 на момент предоставления согласия.
- eGFR от ≥ 25 до ≤ 75 мл/мин/1,73 м² (формула СКД-EPI) на момент визита 1.
- Наличие признаков повышенной альбуминурии на протяжении 3 месяцев или более длительного периода до визита 1 и UACR от ≥ 200 до ≤ 5000 мг/г на момент визита 1.

- Стабильное, а также в случае максимально переносимой пациентом утвержденной суточной дозы, проведение лечения с помощью ACE-I или ARB в течение по меньшей мере 4 недель до визита 1 при отсутствии медицинских противопоказаний.

[142] Пациентов исключали из исследования, если выполнялся любой из следующих критериев исключения:

- Наличие аутосомно-доминантной или аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, волчаночного нефрита или ANCA-ассоциированного васкулита.
- Имело место прохождение цитотоксической терапии, иммуносупрессивной терапии или другой иммунотерапии, проводимых в отношении первичного или вторичного заболевания почек, в течение 6 месяцев до включения в исследование.
- Имела место процедура трансплантации органов согласно анамнезу.
- Имело место прохождение терапии с использованием ингибитора SGLT2 в течение 8 недель до включения в исследование или существовавшая ранее непереносимость ингибитора SGLT2.
- Наличие сахарного диабета 1 типа (T1D).
- Наличие застойной сердечной недостаточности класса IV согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) на момент включения в исследование (см. приложение А).
- Наличие случаев MI, нестабильной стенокардии, инсульта или транзиторной ишемической атаки (TIA) в течение 12 недель до включения в исследование.
- Имели место коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство [PCI] или аортокоронарное шунтирование [CABG]) или восстановление/замена клапана в течение 12 недель до включения в исследование, или запланировано прохождение каких-либо из этих процедур после рандомизации.
- Наличие любого состояния, не относящегося к группе заболеваний почек и CV, такого как без ограничения злокачественное новообразование, характеризующиеся ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, составляющей менее 2 лет.

- Наличие активного злокачественного новообразования, требующего лечения, на момент визита 1 (за исключением успешно пролеченной базально-клеточной или пролеченной плоскоклеточной карциномы).
- Наличие нарушения функции печени (аспартаттрансаминаза [AST] в > 3 раза больше верхней границы нормы [ULN], аланинтрансаминаза [ALT] в > 3 раза больше верхней границы нормы [ULN] или общий билирубин в > 2 раза больше ULN на момент включения в исследование). Отдельное повышение билирубина у пациентов с установленным наличием у них синдрома Жильбера не являлось поводом для исключения.
- Наличие известного заболевания, передающегося через кровь, как например вирус Эбола, вирус лихорадки Ласса, вирусы гепатита А, В, С, D или Е и/или ВИЧ 1 или 2 типа.
- Женщины с детородным потенциалом (т. е. те, которые не были подвергнуты химической или хирургической стерилизации или не находились в постменопаузе), которые не желали использовать приемлемый с медицинской точки зрения способ контрацепции с момента подписания информированного согласия на протяжении всего исследования и в течение 4 недель после него, ИЛИ женщины, у которых имелся положительный результат теста на беременность на момент включения в исследование или рандомизации, ИЛИ женщины, осуществляющие грудное вскармливание.
- Участие в планировании и/или проведении исследования.
- Участие в предыдущей процедуре рандомизации в рамках настоящего исследования.
- Участие в другом клиническом исследовании с использованием исследуемого продукта в течение последнего месяца до включения в исследование.
- Неспособность пациента, по мнению исследователя, понимать и/или выполнять требования в отношении исследуемого продукта, процедур и/или последующего наблюдения, ИЛИ наличие каких-либо состояний, которые, по мнению исследователя, могут воспрепятствовать завершению исследования пациентом. Пациенты, которые не смогли завершить прохождение процедур оценки исходов, сообщаемых пациентами (PRO), все еще могли принимать участие в исследовании.

Показатель первичного исхода и обоснование

[143] Показателем первичного исхода в данном исследовании было определение того, является ли дапаглифлозин более эффективным по сравнению с плацебо в отношении снижения частоты случаев достижения первичной комбинированной конечной точки, предусматривающей устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$, достижение ESRD, смерть по причине патологии CV или смерть по причине патологии почек, при сочетании с текущей фоновой терапией для пациентов с eGFR от ≥ 25 до ≤ 75 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией (UACR от ≥ 200 до ≤ 5000 мг/г).

[144] *Конечные точки, связанные с понижением eGFR*: исходное значение eGFR определяли как среднее значение, определенное в центральной лаборатории при визите 1 и визите 2.

[145] Показатель первичного исхода базировался на требованиях, изложенных в проекте руководства Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), в котором указано, что комбинированная конечная точка, предусматривающая устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$, терминальную стадию почечной недостаточности (ESRD) и смерть по причине патологии почек (смерть вследствие ESRD при отсутствии диализа), обеспечивает приемлемые показатели исхода (EMA 2016). Эту конечную точку также использовали в ряде предыдущих исследований по оценке исходов.

[146] Смертность, обусловленную патологией CV, включали в качестве компонента комбинированной конечной точки, поскольку смертность, обусловленная патологией CV, является высокой в исследуемой популяции, а риск смерти по причине патологии CV коррелирует с риском развития ESRD.

[147] Для целей анализа эффективности причины случаев смерти дополнительно классифицировали как связанные с патологией CV и не связанные с патологией CV, а также предусматривалась основная причина, связанная с патологией почек (смерть вследствие ESRD при отсутствии диализа).

Показатель вторичного исхода и обоснование

[148] Показатели вторичного исхода включали (1) определение того, приводит ли дапаглифлозин по сравнению с плацебо к снижению частоты случаев достижения комбинированных конечных точек, предусматривающих ухудшение функции почек; (2) определение того, приводит ли дапаглифлозин по сравнению с плацебо к снижению частоты случаев достижения комбинированных конечных точек, предусматривающих смерть по причине патологии CV или госпитализацию по причине сердечной

недостаточности; и (3) определение того, приводит ли дапаглифлозин по сравнению с плацебо к снижению частоты смертности по всем причинам (т. е. смертности вследствие любых/всех причин).

[149] Сердечную недостаточность оценивали в качестве вторичной конечной точки, поскольку она особенно часто встречается у пациентов с СКД. Смертность по всем причинам оценивали в качестве вторичной конечной точки с целью оценки эффекта дапаглифлозина в отношении смертности, не связанной с патологией CV (включая инфекции (например, сепсис) и злокачественные новообразования), а также связанной с патологией CV, и, таким образом, общей смертности.

[150] Дополнительный исход предусматривал определение того, приводит ли дапаглифлозин по сравнению с плацебо к снижению частоты случаев достижения комбинированных конечных точек, предусматривающих хронический диализ, трансплантацию почки или смерть по причине патологии почек.

Продолжительность лечения

[151] Данное исследование являлось управляемым событием и длилось 40 месяцев. Исследование было прекращено досрочно (60% запланированных событий) ввиду крайне высокой эффективности.

Исследуемый продукт (IP), доза и способ введения

[152] Пациентов рандомизировали 1:1 на получение либо 10 мг дапаглифлозина, либо плацебо. В дополнение к дозе, составляющей 10 мг, в исследовании допускалось использование дозы, составляющей 5 мг дапаглифлозина, при наличии клинических показаний. Однако, если дозу снижали до 5 мг, дозу увеличивали обратно до 10 мг дапаглифлозина или соответствующего плацебо сразу же после того, как, по мнению исследователя, состояние пациента стабилизировалось.

Статистические способы

[153] Основная цель исследования состояла в том, чтобы определить наличие большей эффективности дапаглифлозина по сравнению с плацебо в отношении снижения частоты случаев достижения первичной комбинированной конечной точки (т. е. по сравнению с пациентами, получавшими по меньшей мере одно средство стандартной терапии СКД отдельно).

[154] Всех пациентов, которых рандомизировали для получения исследуемого средства лечения, включали в полную выборку для анализа (FAS) независимо от

следования ими протоколу и продолжающегося участия в исследовании. Первичной переменной являлся показатель времени до первого события, включенного в первичную комбинированную конечную точку. Первичный анализ основывался на принципе анализа в зависимости от назначенного лечения (ИТТ) с использованием FAS. При анализе первичной комбинированной конечной точки дапаглифлозин относительно плацебо сравнивали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с фактором, представляющим собой группу лечения, с проведением стратификации по факторам стратификации рандомизации (T2D, UACR) и поправкой на eGFR.

[155] Промежуточный анализ выполняли, когда было подтверждено 75% заранее определенного количества случаев достижения первичных конечных точек, с использованием правила Хайбиттла-Пето. В промежуточном анализе оценивали наличие большей эффективности дапаглифлозина относительно плацебо.

[156] Использовали закрытую процедуру тестирования, включая предварительно определенное иерархическое упорядочение первичных и вторичных конечных точек. Для эксплоративных конечных точек не предусматривали контроля множественности сравнений.

Оценки безопасности

[157] Определения серьезного нежелательного явления (SAE). SAE определяли как АЕ, возникающее во время любой фазы исследования (т. е., вводной, лечения, отмывки и последующего наблюдения), которое соответствует одному или нескольким из следующих критериев:

- приводит к смерти;
- непосредственно угрожает жизни;
- требует госпитализации пациента в стационарное отделение или продления существующей госпитализации;
- приводит к устойчивой или значительной инвалидности/нетрудоспособности или существенному нарушению способности выполнять нормальные жизненные функции;
- представляет собой врожденную аномалию или врожденный порок;
- представляет собой важное медицинское событие, которое может подвергнуть пациента опасности или может потребовать медицинского

вмешательства для предупреждения одного из перечисленных выше исходов.

Исходы исследования

[158] Окончательные результаты для показателей первичной конечной точки показаны на **фиг. 6-10 и фиг. 13**. Основная цель была достигнута, при этом лечение с помощью дапаглифлозина приводило к клинически значимому и статистически значимому снижению показателей для устойчивого понижения eGFR на $\geq 50\%$, ESRD и смерти по причине заболевания почек или CV. Все компоненты были вовлечены в наблюдаемый лечебный эффект. Польза от лечения являлась неизменной для всех подгрупп пациентов, в том числе применительно к статусу диабета, UACR и eGFR (**фиг. 8**). Польза от лечения являлась неизменной для всех подгрупп пациентов, в том числе применительно к возрасту, полу, расе и географическому региону (**фиг. 9**).

[159] Окончательные результаты для вторичных конечных точек показаны на **фиг. 10-13**. Значительный эффект лечения в отношении вторичной конечной точки, относящейся только к связанным с почками аспектам (совокупное количество случаев устойчивого понижения eGFR на $\geq 50\%$, ESRD и смерть по причине патологии почек), подтверждает положительный эффект лечения в отношении почек (**фиг. 10**). Статистически значимое снижение показателей вторичной конечной точки, предусматривающих совокупное количество случаев смерти по причине патологии CV и госпитализации по причине HF, показано на **фиг. 11-12**. Оба компонента были вовлечены в наблюдаемый лечебный эффект. Дапаглифлозин являлся более эффективным относительно плацебо в отношении снижения случаев смерти по любой причине (**фиг. 13-14**).

[160] Стойкое понижение eGFR на $\geq 50\%$, ESRD и смерть по причине патологии CV или по причине патологии почек (первичная конечная точка) имели место у 197 пациентов (9,2%) в группе дапаглифлозина и у 312 пациентов (14,5%) в группе плацебо (отношение рисков 0,61; 95% доверительный интервал [CI] 0,51-0,72; $P < 0,0001$) (**фиг. 6**). Другие конкретные точки данных для каждой из первичных и вторичных конечных точек показаны на **фиг. 6-13**.

[161] Статистически значимое снижение показателей конечной точки, предусматривающих совокупное количество случаев хронического диализа, трансплантации почки или смерти по причине патологии почек, показано на **фиг. 15**.

[162] Первичные и вторые конечные точки также стратифицировали по пациентам с основной причиной заболевания почек (диабетическая нефропатия, ишемическая/гипертензивная нефропатия, гломерулонефрит и неизвестной этиологии) (**фиг. 17-20**) или стратифицировали по пациентам с основным сердечно-сосудистым заболеванием (**фиг. 22**). Кроме того, предварительно определенные и *ретроспективные* эксплоративные исходы также стратифицировали по пациентам с основным сердечно-сосудистым заболеванием (**фиг. 23**). Первичную конечную точку (**фиг. 21**) и вторичные конечные точки (**фиг. 24**) также оценивали у пациентов с основной IgA-нефропатией.

[163] Исходы применительно к безопасности проиллюстрированы в таблице 2 ниже (АЕ = нежелательное явление). В группе дапаглифлозина наблюдалось меньшее количество случаев смерти, SAE (серьезных нежелательных явлений) и DAE (случаев прекращения лечения из-за нежелательных явлений). АЕ, приводящие к перерывам во введении дозы, были сбалансированы между группами лечения. АЕ, приводящие к снижению дозы, были немногочисленными, но чаще встречались в группе дапаглифлозина. В целом меньшее количество пациентов сообщали о SAE в группе дапаглифлозина. Количество пациентов с SAE в целом было сбалансировано в отношении SOC между группами лечения .

[164]

Таблица 2. Исходы применительно к безопасности

				Число (%) субъектов	
				10 мг дапаглифлозина (N = 2149)	Плацебо (N = 2149)
Любое	АЕ	с	исходом,	106 (4,9)	159 (7,4)

представляющим собой смерть		
Любое SAE (в том числе явления с исходом, представляющим собой смерть)	633 (29,5)	729 (33,9)
Любое АЕ, ведущее к прекращению приема IP	118 (5,5)	123 (5,7)
Любое АЕ, ведущее к перерывам во введении дозы	272 (12,7)	268 (12,5)
Любое АЕ, ведущее к снижению дозы	39 (1,8)	31 (1,4)
Любой установленный или вероятный диабетический кетоацидоз	0	2 (0,1)
Любое серьезное гипогликемическое явление	14 (0,7)	28 (1,3)
Любое явление, связанное с симптомами гиповолемии	120 (5,6)	84 (3,9)
Любой перелом*	85 (4,0)	69 (3,2)
Любое почечное АЕ	144 (6,7)	169 (7,9)
Любая ампутация*	35 (1,6)	39 (1,8)
Субъекты с любым SAE	594 (27,6)	674 (31,4)
Инфекционные и паразитарные заболевания	171 (8,0)	180 (8,4)
Нарушения со стороны сердца	128 (6,0)	182 (8,5)
Нарушения функции почек и мочевыводящих путей	107 (5,0)	143 (6,7)
Нарушения со стороны нервной системы	82 (3,8)	82 (3,8)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	58 (2,7)	49 (2,3)
Травмы, отравления и осложнения после проведения процедур	56 (2,6)	52 (2,4)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования	55 (2,6)	61 (2,8)

(включая кисты и полипы)		
Сосудистые нарушения	49 (2,3)	54 (2,5)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	44 (2,0)	75 (3,5)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	35 (1,6)	51 (2,4)
Общие нарушения и состояния, связанные с местом введения	25 (1,2)	31 (1,4)
Нарушения со стороны скелетно-мышечного аппарата и соединительной ткани	23 (1,1)	27 (1,3)

*АЕ для переломов и ампутаций представлены для пациентов за предусматривающие и не предусматривающие проведение лечения периоды. Все остальные переменные для оценки безопасности представлены для предусматривающего проведение лечения периода.

[165] Общий профиль безопасности был в целом неизменным у пациентов с T2DM и без диабета (таблица 3 ниже). Не имелось сообщений относительно случаев диабетического кетоацидоза или серьезной гипогликемии у пациентов без диабета. В целом, пациенты с T2DM сообщали о большем количестве АЕ во всех категориях по сравнению с пациентами без диабета вне зависимости от лечения.

[166]

Таблица 3. Исходы применительно к безопасности для пациентов с T2DM и без T2DM

Категория АЕ	T2DM		Без диабета	
	Число (%) субъектов		Число (%) субъектов	
	10 мг дапаглифлозина (N = 1453)	Плацебо (N = 1450)	10 мг дапаглифлозина (N = 696)	Плацебо (N = 699)
Любое АЕ с исходом, представляющим собой	89 (6,1)	126 (8,7)	17 (2,4)	33 (4,7)

смерть*				
Любое SAE (в том числе явления с исходом, представляющим собой смерть)*	483 (33,2)	562 (38,8)	150 (21,6)	167 (23,9)
Любое АЕ, ведущее к прекращению приема IP	82 (5,6)	94 (6,5)	36 (5,2)	29 (4,1)
Любое АЕ, ведущее к перерывам во введении дозы	212 (14,6)	217 (15,0)	60 (8,6)	51 (7,3)
Любое АЕ, ведущее к снижению дозы	26 (1,8)	19 (1,3)	13 (1,9)	12 (1,7)
Любой установленный или вероятный диабетический кетоацидоз	0	2 (0,1)	0	0
Любое серьезное гипогликемическое явление	14 (1,0)	28 (1,9)	0	0
Любое явление, связанное с симптомами гиповолемии	86 (5,9)	65 (4,5)	34 (4,9)	19 (2,7)
Любой перелом*	65 (4,5)	51 (3,5)	20 (2,9)	18 (2,6)
Любое почечное АЕ	113 (7,8)	131 (9,0)	31 (4,5)	38 (5,4)
Любая ампутация*	35 (2,4)	38 (2,6)	0	1 (0,1)

[167] *АЕ или SAE с исходом, представляющим собой смерть, а также переломы и ампутации представлены для пациентов за предусматривающие и не предусматривающие проведение лечения периоды. Все остальные переменные для оценки безопасности представлены для предусматривающего проведение лечения периода.

Частота развития T2D у пациентов с предиабетом

[168] Подгруппу из 1398 пациентов с СКД и предиабетом (HbA1c от $\geq 5,7\%$ до $< 6,5\%$ на исходном уровне) и без предшествующего диабета в анамнезе, включенных в

исследование DAPA-CKD, рандомизировали для получения 10 мг дапаглифлозина один раз в день или плацебо. Начало развития впервые диагностированного T2D (подтвержденный $HbA1c \geq 6,5\%$) определяли посредством периодического тестирования в отношении уровня $HbA1c$ и сравнения между группами лечения, оцениваемыми с использованием модели пропорциональных рисков Кокса.

[169] За медианный период наблюдения длительностью 2,4 года T2D развился у 33/701 (4,7%) в группе плацебо и у 21/697 (3,0%) в группе дапаглифлозина, что соответствует значениям частоты возникновения явлений, составляющим 2,4/100 пациенто-лет и 1,5/100 пациенто-лет. Дапаглифлозин приводил к снижению частоты развития T2D на 38% (отношение рисков [HR] [95%CI] 0,62 [0,36,1,08]). Не наблюдалось неоднородности для эффекта дапаглифлозина в отношении предупреждения T2D исходя из большинства ключевых предварительно определенных подгрупп, в том числе применительно к возрасту, гликемическому статусу, артериальному давлению, расчетной скорости клубочковой фильтрации, альбуминурии, расовой принадлежности и региону, однако эффект был более выражен для женщин (значение p для взаимодействия, составляло 0,03). У более 90% участников, у которых развился T2D, изначально имелся предиабет ($HbA1c \geq 5,7\%$ – $6,4\%$).

[170] В исследовании DAPA-HF (сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса) из 2605 пациентов без T2D, включенных в исследование на исходном уровне (примерно 55% от общего числа пациентов), у 157 развился T2D в ходе исследования, у 150 (95,5%) из которых имелся предиабет ($HbA1c \geq 5,7\%$ – $6,4\%$) (136 [86,6%] при использовании более строгого критерия 6,0– $6,4\%$). Пациенты с впервые возникшим T2D характеризовались более высокими средними значениями $A1c$ на исходном уровне ($6,2 \pm 0,3$ по сравнению с $5,7 \pm 0,4\%$; $p < 0,001$), более высоким BMI ($28,5 \pm 5,9$ по сравнению с $27,1 \pm 5,7$ кг/м²; $p = 0,003$) и более низкой eGFR ($61,5 \pm 17,4$ по сравнению с $68,2 \pm 19,3$ мл/мин/1,73 м²; $p < 0,001$), чем те, у кого диабет не развился. Дапаглифлозин снижал количество новых случаев развития диабета на 32%: плацебо 93/1307 (7,1%) по сравнению с дапаглифлозином 64/1298 (4,9%); HR 0,68 (95% CI, 0,50–0,94; $p = 0,019$) (Кокс). (Фиг. 25)

[171] Мета-анализ DAPA-СКД и DAPA-НФ продемонстрировал, что дапаглифлозин снижал количество новых случаев развития диабета (HR 0,67 [0,51-0,87]; $p = 0,003$) без наличия неоднородности между исследованиями (значение p для взаимодействия, составляло 0,78).

Приложение А

Функциональная классификация согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)

Функциональная классификация согласно NYHA

Класс	Симптомы пациента
I	Без ограничения физической активности. Привычная физическая активность не вызывает чрезмерной усталости, учащенного сердцебиения, диспноэ (одышку).
II	Небольшие ограничения физической активности. Ничего не беспокоит в состоянии покоя. Привычная физическая активность вызывает усталость, учащенное сердцебиение, диспноэ (одышку).
III	Выраженные ограничения физической активности. Ничего не беспокоит в состоянии покоя. Физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычной вызывает усталость, учащенное сердцебиение или одышку.
IV	Невозможность выполнять какую-либо физическую активность без дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности в покое. В случае совершения любой физической активности дискомфорт увеличивается.

Приложение В

Опросник по исходам, сообщаемым пациентами (PRO): Качество жизни при заболевании почек-36 (KDQOL™-36)

Состояние Вашего здоровья

Данный опрос включает широкий спектр вопросов относительно состояния Вашего здоровья и Вашей жизни. Авторы интересуют, что Вы думаете по поводу каждого из данных вопросов.

1. В целом, Вы бы оценили состояние Вашего здоровья как: [Поставьте в один квадрат, который наиболее точно характеризует Ваш ответ.]

Отличное	Очень хорошее	Хорошее	Удовлетворительное	Плохое
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

Следующие пункты относятся к видам деятельности, которые Вы, возможно, можете осуществлять на протяжении обычного дня.

Ограничивает ли текущее состояние Вашего здоровья Вас в отношении осуществления данных видов деятельности? Если это так, то в какой степени?

[Поставьте в один квадрат в каждой строке.]

Да, ограничивает в большой степени	Да, ограничивает в небольшой степени	Нет, совсем не ограничивает
---	---	-----------------------------------

2. Виды деятельности, характеризующиеся средней интенсивностью, как например перемещение стола, толкание пылесоса, игра в боулинг или игра в гольф

₁ ₂ ₃

3. Подъем на несколько лестничных пролетов

₁ ₂ ₃

Имелись ли у Вас на протяжении последних 4 недель любые из следующих проблем, касающихся выполняемой Вами трудовой деятельности или других видов регулярной ежедневной деятельности, которые возникли как результат состояния Вашего физического здоровья?

	Да ▼	Нет ▼
4. Выполнен более низкий объем работ, чем тот, который Вы бы желали выполнить	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2
5. Имелись затруднения в отношении выполняемого <u>вида</u> трудовой деятельности или других видов деятельности	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2

Имелись ли у Вас на протяжении последних 4 недель любые из следующих проблем, касающихся выполняемой Вами трудовой деятельности или других видов регулярной ежедневной деятельности, которые возникли как результат каких-либо проблем, связанных с эмоциональным состоянием (как например, чувство подавленности или тревоги)?

	Да ▼	Нет ▼
6. Выполнен более низкий объем работ, чем тот, который Вы бы желали выполнить	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2
7. Трудовая деятельность или другие виды деятельности не выполнялись с такой же <u>тщательностью</u> , с которой они выполняются обычно.....	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2

8. В какой степени на протяжении последних 4 недель болевы́е ощущения препятствовали выполнению Вашей стандартной трудовой деятельности (включая как трудовую деятельность, выполняемую вне дома, так и работу по дому)?

Вообще не препятствовали ▼	В небольшой степени ▼	В умеренной степени ▼	В существенной степени ▼	В крайней степени ▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Данные вопросы относятся к Вашему самочувствию и произошедшим с Вами событиям на протяжении последних 4 недель. Дайте только один ответ, который является наиболее близким к ощущениям, которые Вы испытывали.

Сколько раз на протяжении последних 4 недель...

Всё время	В течение большей части времени	В течение значительной части времени	В течение некоторого времени	В течение небольшого времени	Ни одного раза
▼	▼	▼	▼	▼	▼

9. Вы ощущали спокойствие и умиротворенность?..... 1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6

10. Вы ощущали большой прилив сил?..... 1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6

11. Вы ощущали уныние и грусть?..... 1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6

12. Сколько раз на протяжении последних 4 недель состояние Вашего физического здоровья или проблемы, связанные с Вашим эмоциональным состоянием, препятствовали Вашему участию в различных формах социальной активности (как например посещение друзей, родственников и т. д.)?

Всё время	В течение большей части времени	В течение некоторого времени	В течение небольшого времени	Ни одного раза
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Ваше заболевание почек

Насколько истинно или ложно применительно к Вам каждое из следующих утверждений?

Абсолютно истинно	По большей части истинно	Затрудняюсь ответить	По большей части ложно	Абсолютно ложно
▼	▼	▼	▼	▼

13. Имеющееся у меня заболевание почек слишком сильно влияет на мою жизнь 1..... 2..... 3..... 4..... 5

14. Слишком большое количество моего времени уходит на борьбу с имеющимся у меня заболеванием почек..... 1..... 2..... 3..... 4..... 5

15. Я чувствую фрустрацию при борьбе с имеющимся у меня заболеванием почек..... 1..... 2..... 3..... 4..... 5

16. Мне кажется, что я являюсь обузой для своей семьи..... 1..... 2..... 3..... 4..... 5

В какой степени на протяжении последних 4 недель Вас беспокоила каждая из нижеуказанных проблем?

	Совсем не беспокоит	Беспокоит в небольшой степени	Беспокоит в умеренной степени	Очень сильно беспокоит	Беспокоит в крайней степени
17. Имело ли место чувство болезненности в Ваших мышцах?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
18. Имела ли место боль в груди?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
19. Имели ли место судороги? ...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
20. Имел ли место кожный зуд? ...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
21. Имела ли место сухость кожи?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
22. Имела ли место одышка? ...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
23. Имело ли место чувство слабости или головокружения? ...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
24. Имело ли место отсутствие аппетита?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
25. Имело ли место чувство изможденности или измотанности?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
26. Имело ли место чувство онемения рук или ног?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
27. Имело ли место чувство тошноты или расстройство желудка?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
28 ^a . (Только для пациентов, подвергаемых гемодиализу) Имелись ли проблемы с местом доступа?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
28 ^b . (Только для пациентов, подвергаемых перитонеальному диализу) Имелись ли проблемы с местом введения катетера?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Влияние заболевания почек на Вашу повседневную жизнь

Некоторых людей беспокоят эффекты, оказываемые заболеванием почек на их повседневную жизнь, тогда как других они не беспокоят. В какой степени заболевание почек беспокоит Вас применительно к каждому из нижеуказанного аспектов?

	Совсем не беспокоит	Беспокоит в небольшой степени	Беспокоит в умеренной степени	Очень сильно беспокоит	Беспокоит в крайней степени
29. Имеются ли какие-либо ограничения в отношении приема жидкости?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
30. Имеются ли какие-либо ограничения в отношении питания?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
31. Имеет ли место влияние на способность выполнения Вами работы по дому?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
32. Имеет ли место влияние на Вашу способность к передвижению?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
33. Полагаетесь ли Вы на помощь врачей и других медицинских работников?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
34. Испытываете ли Вы стресс и тревогу, обусловленные заболеванием почек?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
35. Имеет ли место влияние на Вашу половую жизнь?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
36. Имеет ли место влияние на Вашу внешность?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Приложение С

Опросник по исходам, сообщаемым пациентами (PRO): Пятикомпонентный пятиуровневый опросник Euroqol (Eq-5d-5l)

Под каждым заголовком отметьте, пожалуйста, ОДИН квадрат, который соответствует наилучшему описанию состояния Вашего здоровья СЕГОДНЯ.

ПОДВИЖНОСТЬ

- У меня нет проблем с ходьбой
- У меня небольшие проблемы с ходьбой
- У меня умеренные проблемы с ходьбой
- У меня серьезные проблемы с ходьбой
- Я не могу ходить

УХОД ЗА СОБОЙ

- У меня нет проблем с мытьем или одеванием
- У меня небольшие проблемы с мытьем или одеванием
- У меня умеренные проблемы с мытьем или одеванием
- У меня серьезные проблемы с мытьем или одеванием
- Я не могу мыться или одеваться

ОБЫЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ *(например, работа, учеба, работа по дому, семейные мероприятия или проведение свободного времени)*

- У меня нет проблем с моей обычной деятельностью
- У меня небольшие проблемы с моей обычной деятельностью
- У меня умеренные проблемы с моей обычной деятельностью
- У меня серьезные проблемы с моей обычной деятельностью
- Я не могу заниматься своей обычной деятельностью

БОЛЬ / ДИСКОМФОРТ

- Я не испытываю боль или дискомфорт
- Я испытываю незначительную боль или дискомфорт
- Я испытываю умеренную боль или дискомфорт
- Я испытываю сильную боль или дискомфорт
- Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт

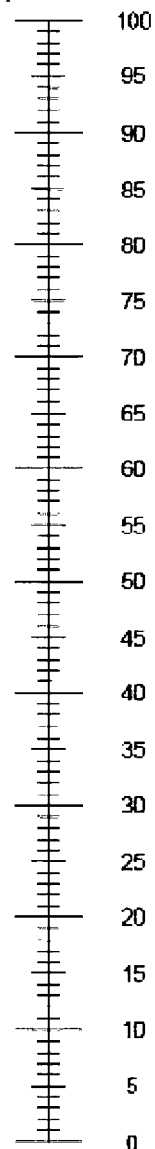
ТРЕВОЖНОСТЬ / ДЕПРЕССИЯ

- Я не испытываю тревожность или депрессию
- Я испытываю легкую тревожность или депрессию
- Я испытываю умеренную тревожность или депрессию
- Я испытываю сильную тревожность или депрессию
- Я испытываю чрезвычайную тревожность или депрессию

- Нам бы хотелось узнать насколько состояние Вашего здоровья является хорошим или плохим СЕГОДНЯ.
- Данная шкала пронумерована от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое Вы можете себе представить. 0 означает наихудшее состояние здоровья, которое вы можете себе представить.
- Отметьте X на шкале, чтобы указать состояние Вашего здоровья СЕГОДНЯ.
- Теперь, пожалуйста, впишите число, которое Вы указали на шкале, в поле ниже.

СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО
ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ =

Наилучшее состояние
здоровья, которое Вы
можете себе
представить



Наихудшее состояние
здоровья, которое Вы
можете себе
представить

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

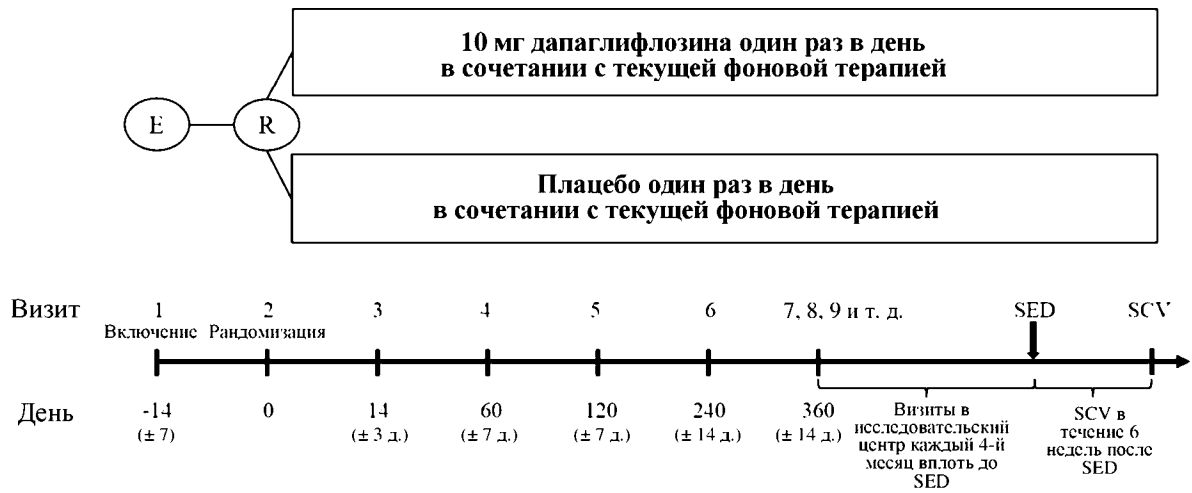
1. Способ лечения хронической болезни почек у пациента с хронической болезнью почек, при этом способ включает введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество AZD9977 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективное количество ингибитора SGLT2.

2. Способ по п. 1, где ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

3. Способ по п. 1, где пациент подвержен высокому риску развития гиперкалиемии.

4. Способ по п. 1, где терапевтически эффективное количество AZD9977 или его фармацевтически приемлемой соли составляет 15-150 мг в день.

5. Способ по п. 2, где дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство перорально вводят в количестве 10 мг один раз в день.



Фиг. 1

	Число (%) пациентов		
	10 мг дапаглифл.	Плацебо	Общее количество
Рандомизированные пациенты	2152	2152	4304
Пациенты, прекратившие лечение с помощью IP	274 (12,7)	309 (14,4)	583 (13,5)
По решению пациента	142 (6,6)	160 (7,4)	302 (7,0)
Ввиду нежелательных явлений	118 (5,5)	123 (5,7)	241 (5,6)
Субъекты, прекратившие участие в исследовании	10 (0,5)	5 (0,2)	15 (0,3)
Отозвали согласие	8 (0,4)	3 (0,1)	11 (0,3)
Утрачен контакт с пациентом для наблюдения	2 (0,1)	2 (0,1)	4 (0,1)
Жизненный статус на момент завершения исследования			
Умерло	107 (5,0)	159 (7,4)	266 (6,2)
Остающиеся в живых	2043 (94,9)	1990 (92,5)	4033 (93,7)
Неизвестен	2 (0,1)	3 (0,1)	5 (0,1)

Фиг. 2

		10 мг дапаглифл. (N=2152)	Плацебо (N=2152)	Общее количество (N=4304)
Возраст (в годах)	Среднее значение	61,8	61,9	61,8
Половая принадлежность, n (%)	Женского пола	709 (32,9)	716 (33,3)	1425 (33,1)
Расовая принадлежность, n (%)	Европеондная	1124 (52,2)	1166 (54,2)	2290 (53,2)
	Негроидная или афроамериканская	104 (4,8)	87 (4,0)	191 (4,4)
	Монголоидная	749 (34,8)	718 (33,4)	1467 (34,1)
	Уроженцы Гавайских или других островов Тихого океана	1 (0,0)	1 (0,0)	2 (0,0)
	Американские аборигены или коренные жители Аляски	62 (2,9)	74 (3,4)	136 (3,2)
	Другая	112 (5,2)	106 (4,9)	218 (5,1)

Фиг. 3

	Категория / Метрический критерий	10 мг дапаглифл. (N=2152)	Плацебо (N=2152)	Общее количество (N=4304)
Статус диабета, n (%)	T2DM	1455 (67,6)	1451 (67,4)	2906 (67,5)
	Без диабета	697 (32,4)	701 (32,6)	1398 (32,5)
eGFR (мл/мин/1,73 м ²)	Среднее значение	43,2	43,0	43,1
UACR (мг/г)	Медианное значение	964,8	933,8	949,3
Наиболее вероятная этиология СКД, n (%)	Диабетическая нефропатия	1271 (59,1)	1239 (57,6)	2510 (58,3)
	Ишемическая / гипертензивная нефропатия	324 (15,1)	363 (16,9)	687 (16,0)
	Хронический гломерулонефрит	343 (15,9)	352 (16,4)	695 (16,1)
	IgA-нефропатия	137 (6,4)	133 (6,2)	270 (6,3)

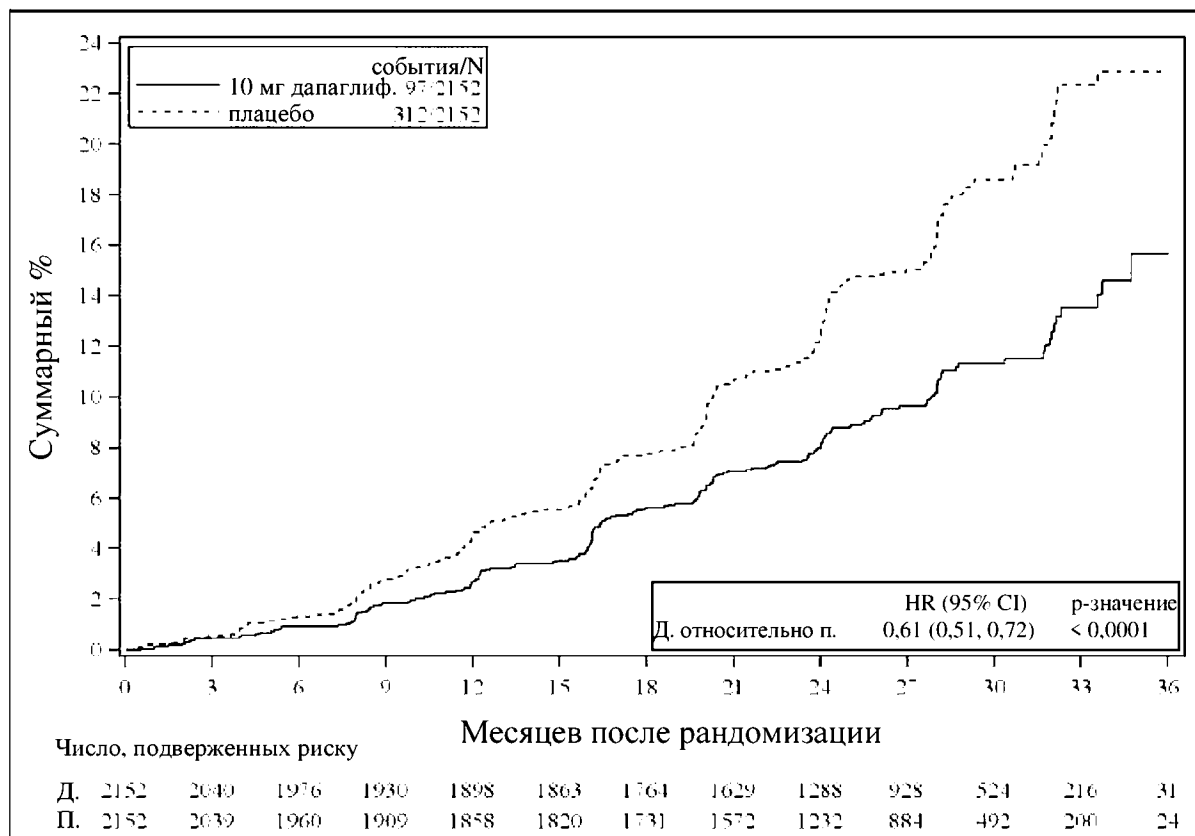
Фиг. 4

	Число (%) пациентов		
	10 мг дапаглифл. (N=2152)	Плацебо (N=2152)	Общее количество (N=4304)
АСЕ-I или ARB	2094 (97,3)	2080 (96,7)	4174 (97,0)
АСЕ-I	673 (31,3)	681 (31,6)	1354 (31,5)
ARB	1444 (67,1)	1426 (66,3)	2870 (66,7)
Антитромботические средства	1022 (47,5)	1020 (47,4)	2042 (47,4)
Гиполипидемические средства	1495 (69,5)	1493 (69,4)	2988 (69,4)
Диуретики	928 (43,1)	954 (44,3)	1882 (43,7)

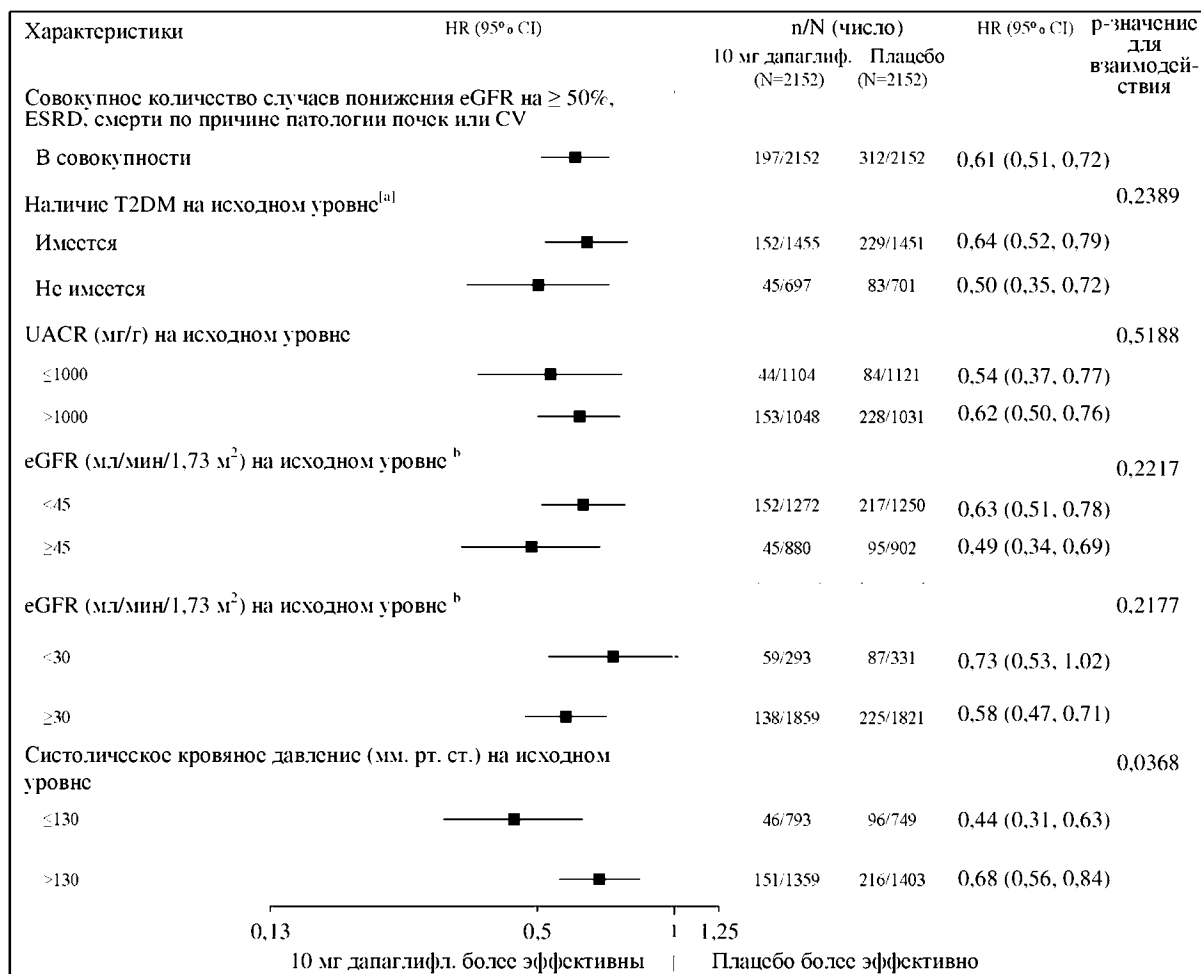
Фиг. 5

Переменная	10 мг данаг.иф. (N = 2152)		П.цебо (N = 2152)		Отношение рисков	95% CI	p- значение
	Субъекты с зарегистрированными событиями, n (%)	Частота событий	Субъекты с зарегистрированными событиями, n (%)	Частота событий			
Совокупное количество случаев понижения eGFR на $\geq 50\%$, ESRD, смерти по причине патологии почек или CV	197 (9.2)	4.6	312 (14.5)	7.5	0.61	(0.51, 0.72)	< 0.0001
Понижение eGFR на $\geq 50\%$	112 (5.2)	2.6	201 (9.3)	4.8	0.53	(0.42, 0.67)	< 0.0001
ESRD	109 (5.1)	2.5	161 (7.5)	3.8	0.64	(0.50, 0.82)	0.0004
eGFR < 15 мл/мин/1.73 м ²	84 (3.9)	1.9	120 (5.6)	2.8	0.67	(0.51, 0.88)	0.0045
Хронический диализ ^a	68 (3.2)	1.5	99 (4.6)	2.2	0.66	(0.48, 0.90)	0.0080
Получение трансплантата почек	3 (0.1)	0.1	8 (0.4)	0.2			
Смерть по причине патологии почек ^b	2 (< 0.1)	0.0	6 (0.3)	0.1			
Смерть по причине патологии CV ^c	65 (3.0)	1.4	80 (3.7)	1.7	0.81	(0.58, 1.12)	0.2029

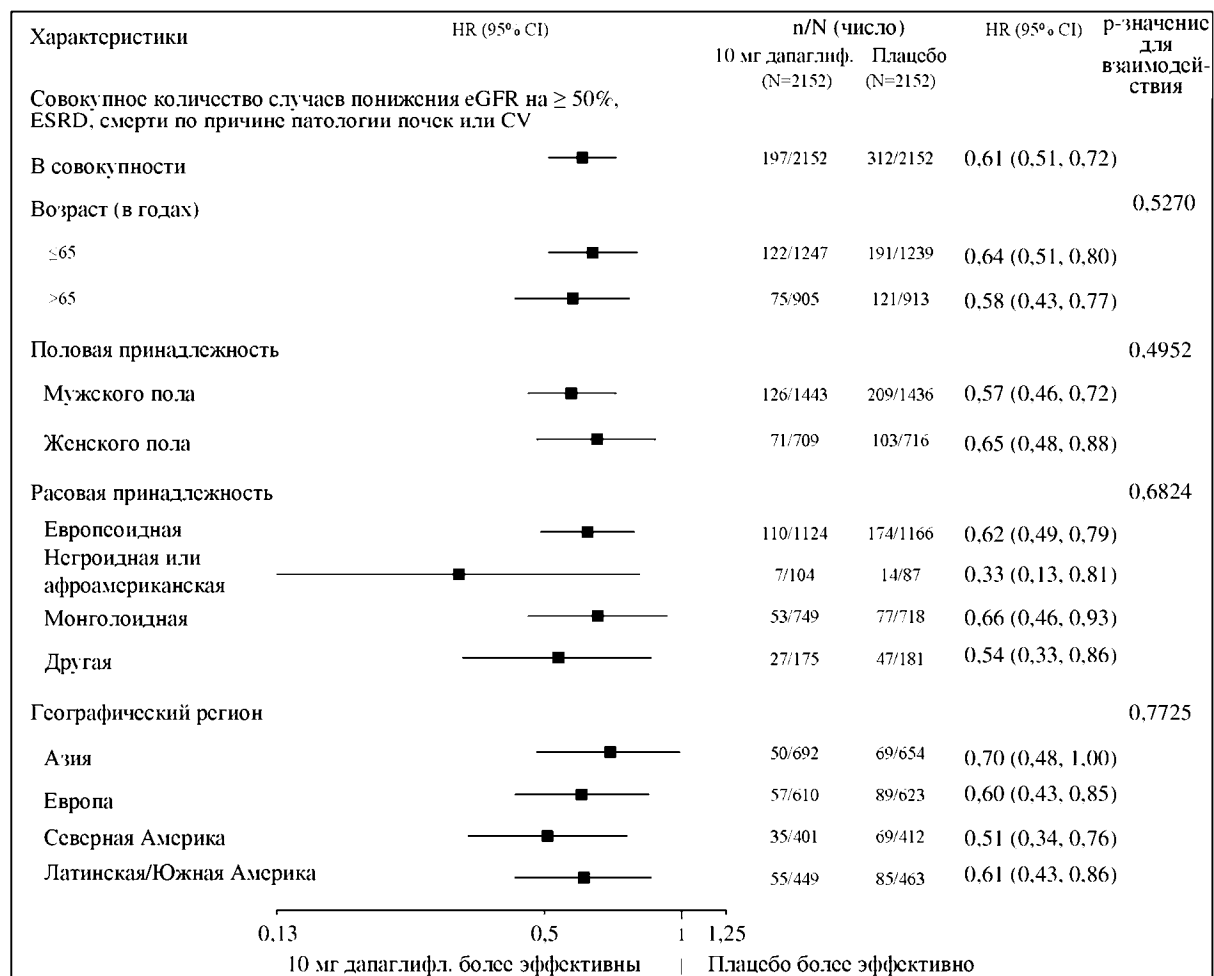
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



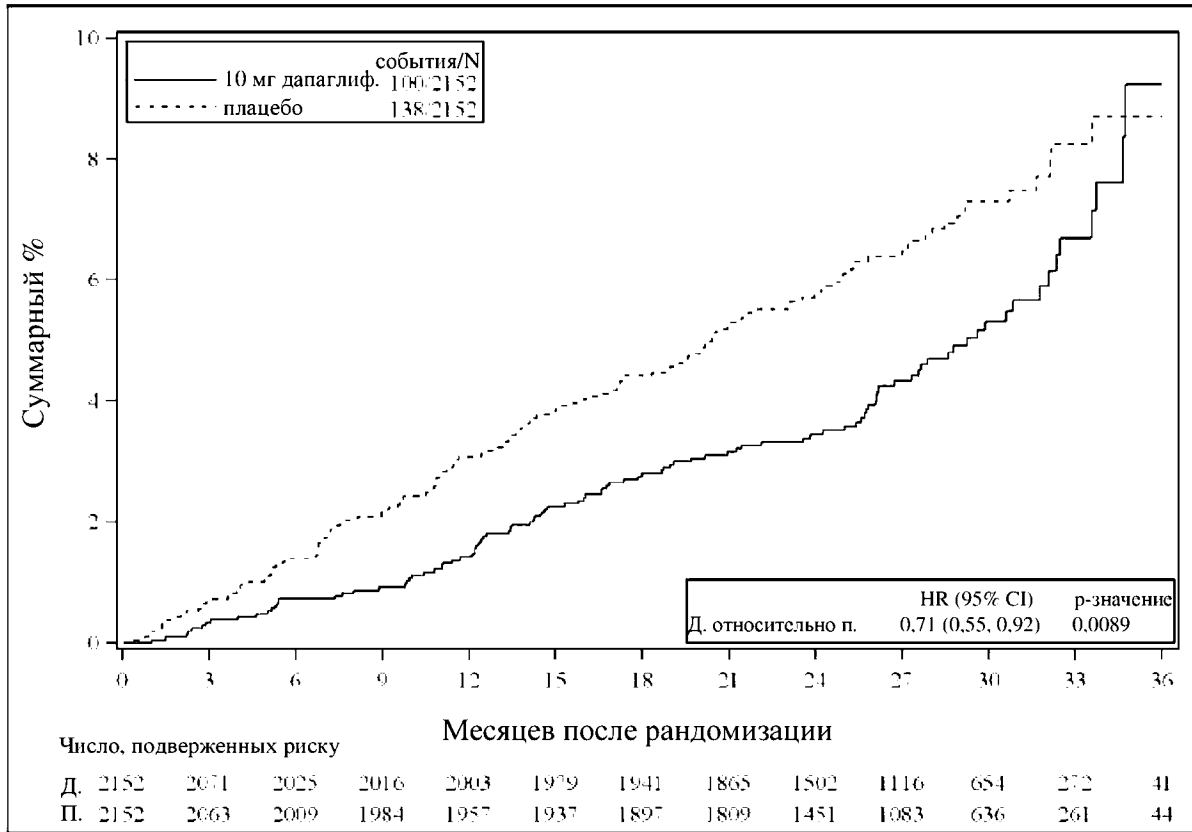
Фиг. 9

Переменная	Тип конечной точки	10 мг данаг. шф. (N = 2152) Субъекты с зарегистрированными событиями, n (%)	Плацебо (N = 2152) Субъекты с зарегистрированными событиями, n (%)	Отношение рисков	95% CI	P-значение
Совокупное количество случаев понижения eGFR на $\geq 50\%$, ESRD, смерти по причине патологии почек или CV	Первичная	197 (9.2)	312 (14.5)	0.61	(0.51, 0.72)	< 0.0001 ^a
Совокупное количество случаев понижения eGFR на $\geq 50\%$, ESRD, смерти по причине патологии почек	Вторичная	142 (6.6)	243 (11.3)	0.56	(0.45, 0.68)	< 0.0001 ^a
Совокупное количество случаев смерти по причине патологии CV и госпитализации по причине HF	Вторичная	100 (4.6)	138 (6.4)	0.71	(0.55, 0.92)	0.0089 ^a
Случаи смерти по любой причине	Вторичная	101 (4.7)	146 (6.8)	0.69	(0.53, 0.88)	0.0035 ^a

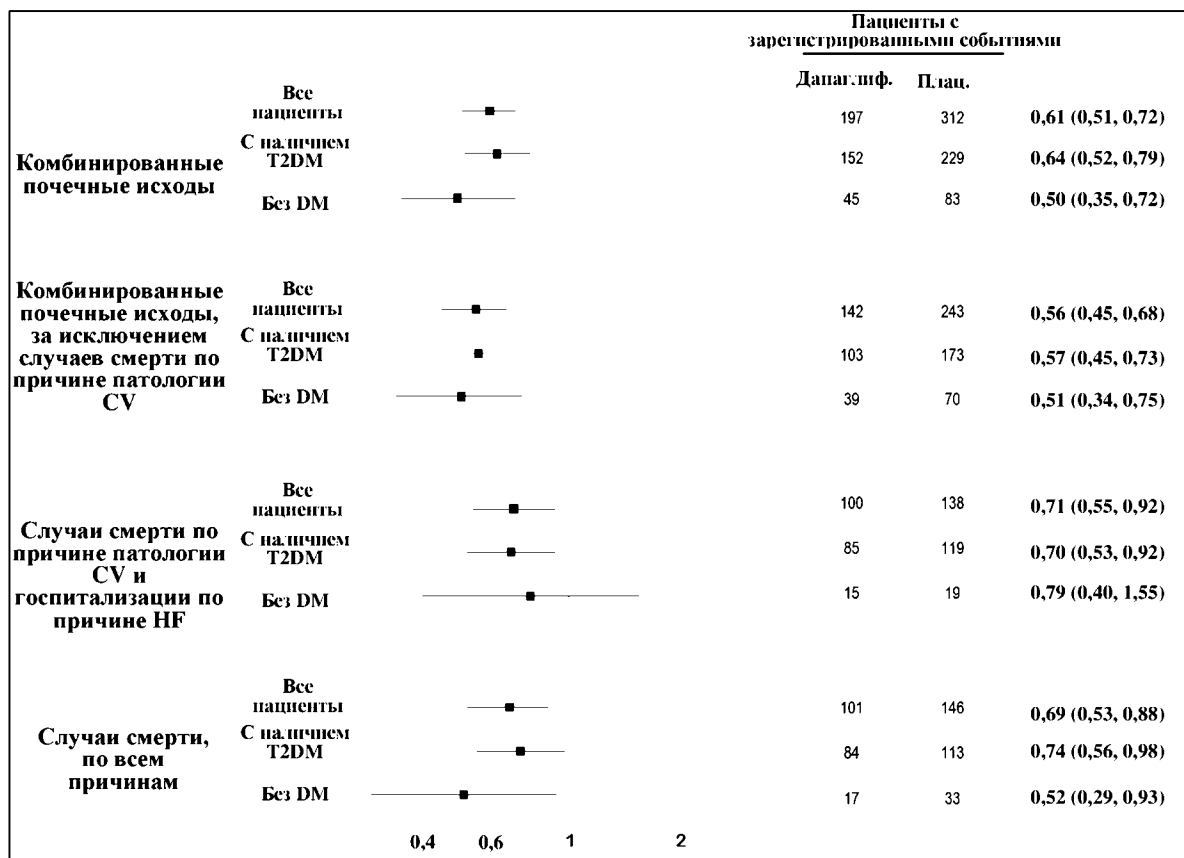
Фиг. 10

Переменная	10 мг данаглиф. (N = 2152)		Плацебо (N = 2152)		Отношение рисков	95% CI	p- значение
	Субъекты с зарегистрированными событиями, n (%)	Частота событий	Субъекты с зарегистрированными событиями, n (%)	Частота событий			
Совокупное количество случаев смерти по причине патологии CV и госпитализации по причине HF	100 (4,6)	2,2	138 (6,4)	3,0	0,71	(0,55, 0,92)	0,0089
Госпитализация по причине HF	37 (1,7)	0,8	71 (3,3)	1,6	0,51	(0,34, 0,76)	0,0007
Смерть по причине патологии CV	65 (3,0)	1,4	80 (3,7)	1,7	0,81	(0,58, 1,12)	0,2029

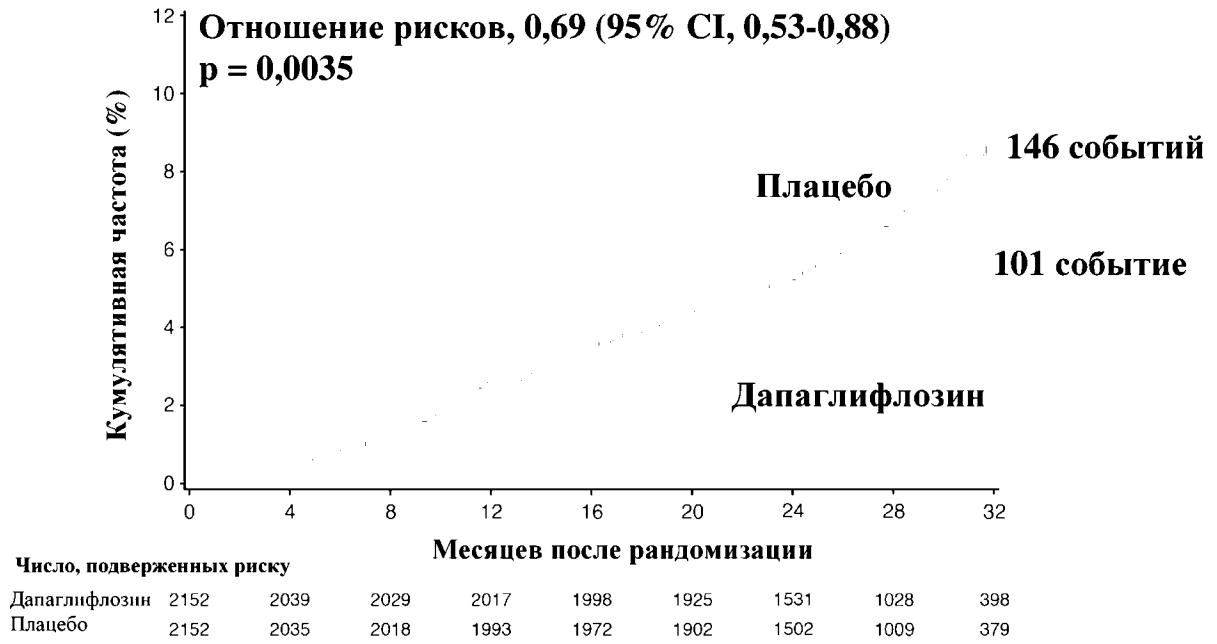
Фиг. 11



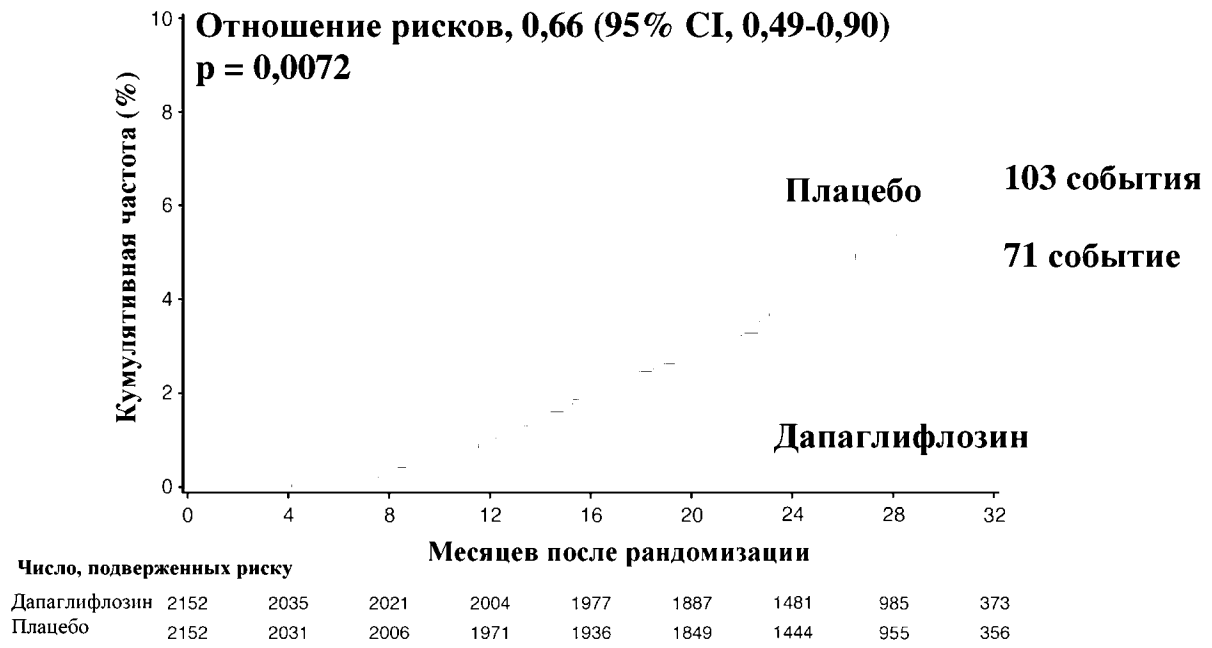
Фиг. 12



Фиг. 13



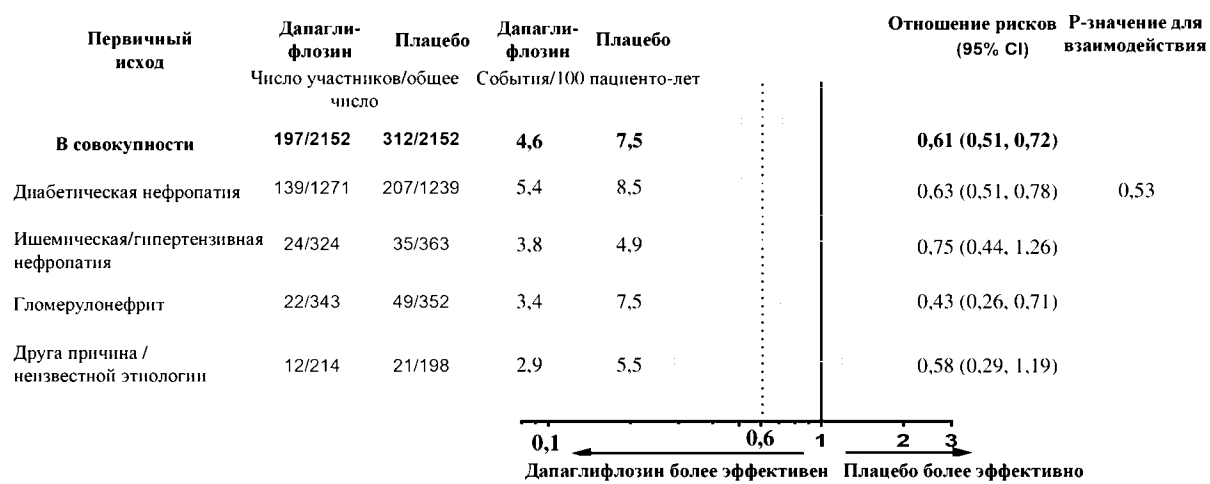
Фиг. 14



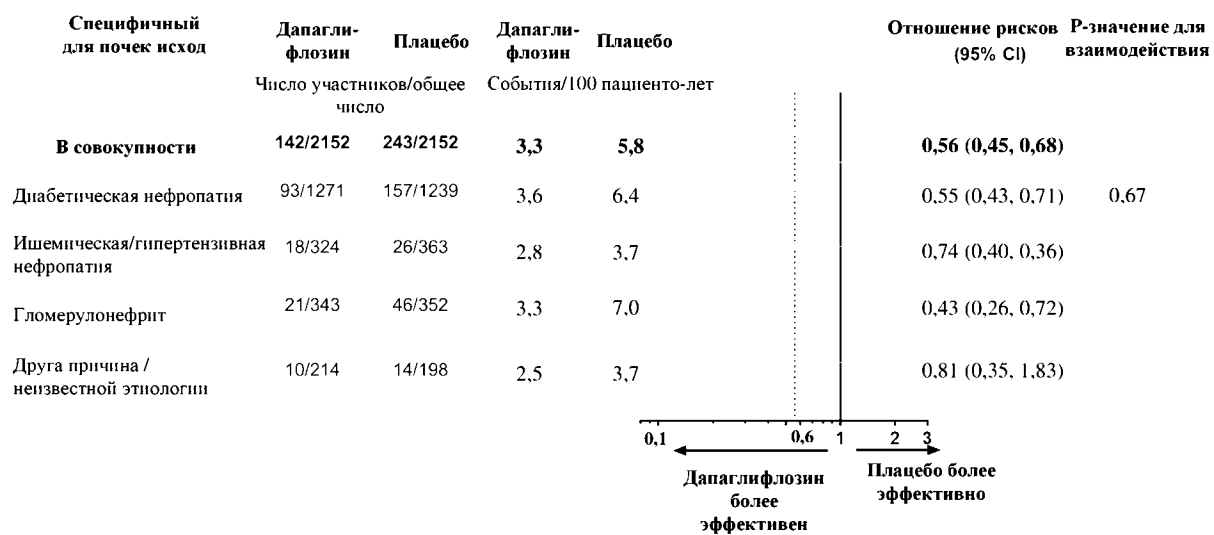
Фиг. 15

	Дапаглифлозин (N=2152)	Плацебо (N=2152)	HR/RR* (95%CI)	P- значение
Предварительно определенная эксплоративная конечная точка Время до 1-й госпитализации по причине сердечной недостаточности	37 (1,7%)	71 (3,3%)	0,51 (0,34, 0,76)	0,0007
Ретроспективная эксплоративная конечная точка**				
1 госпитализация по причине сердечной недостаточности	30	55	0,45*	
2 госпитализации по причине сердечной недостаточности	5	12	(0,24, 0,87)	
≥ 3 госпитализаций по причине сердечной недостаточности	2	4		

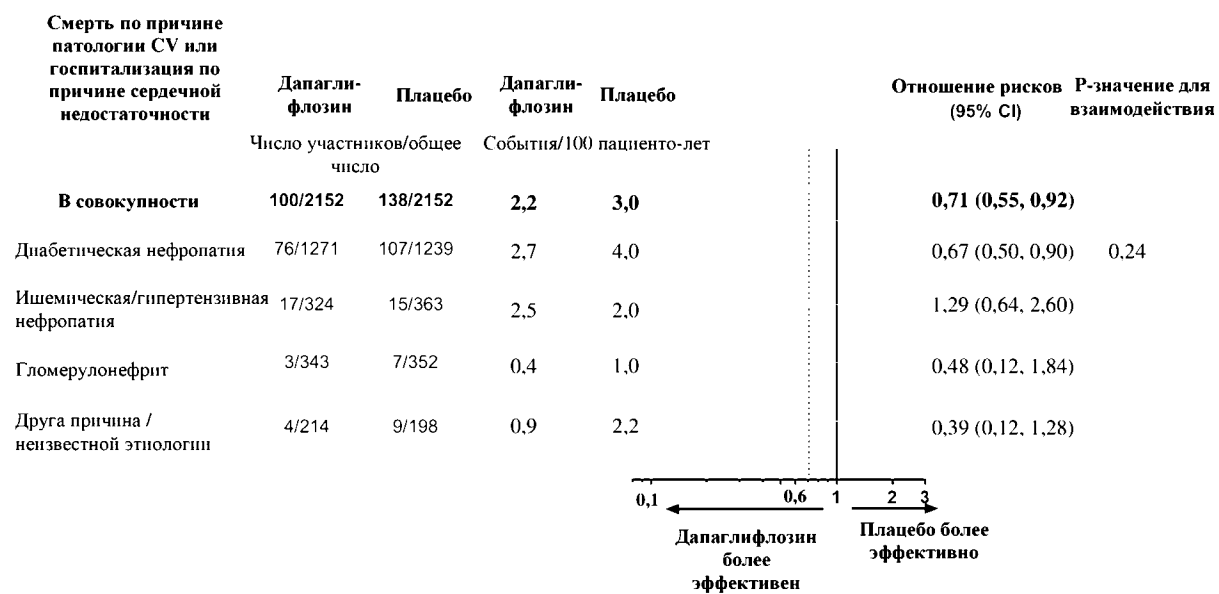
Фиг. 16



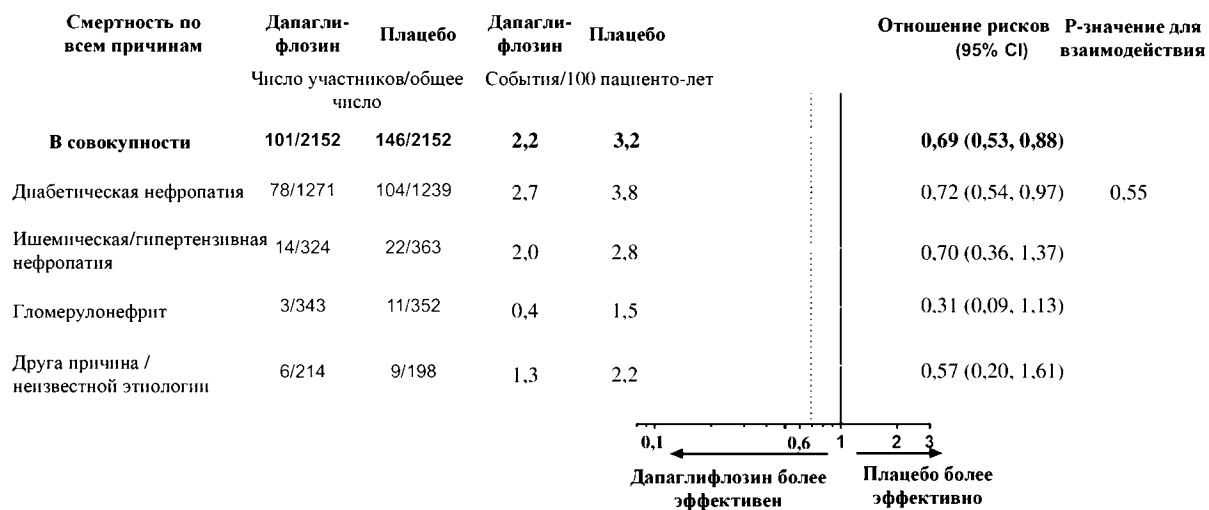
Фиг. 17



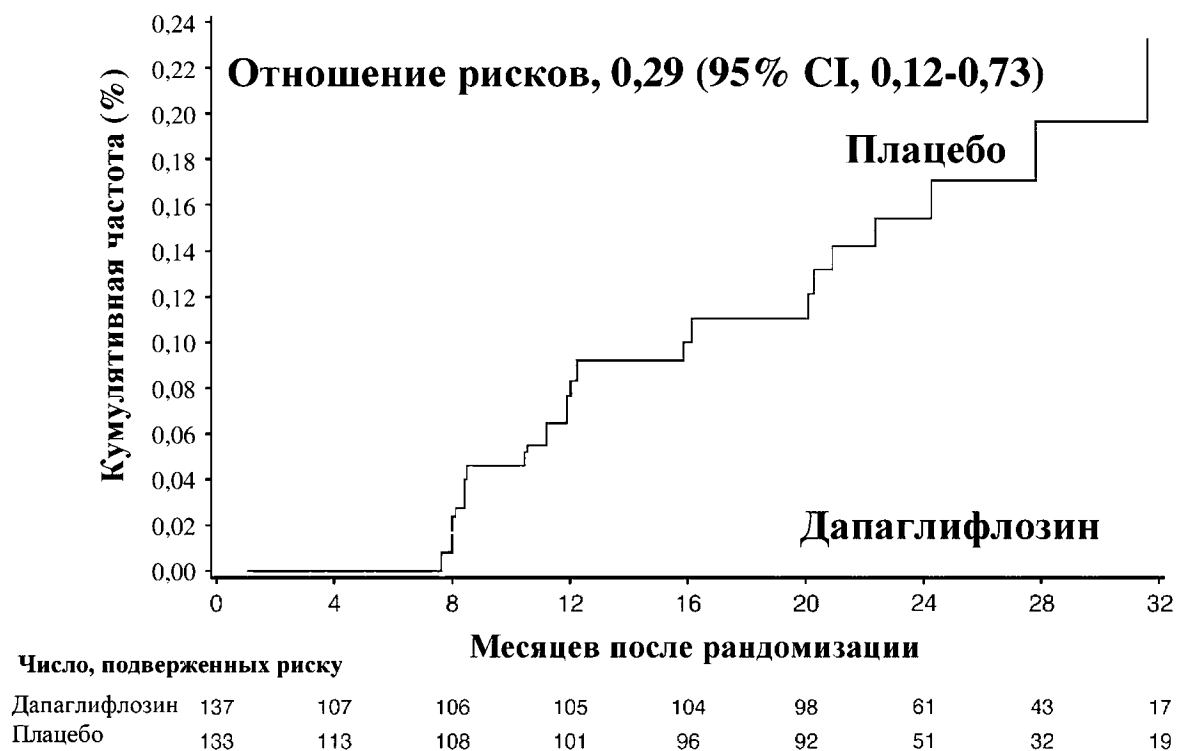
Фиг. 18



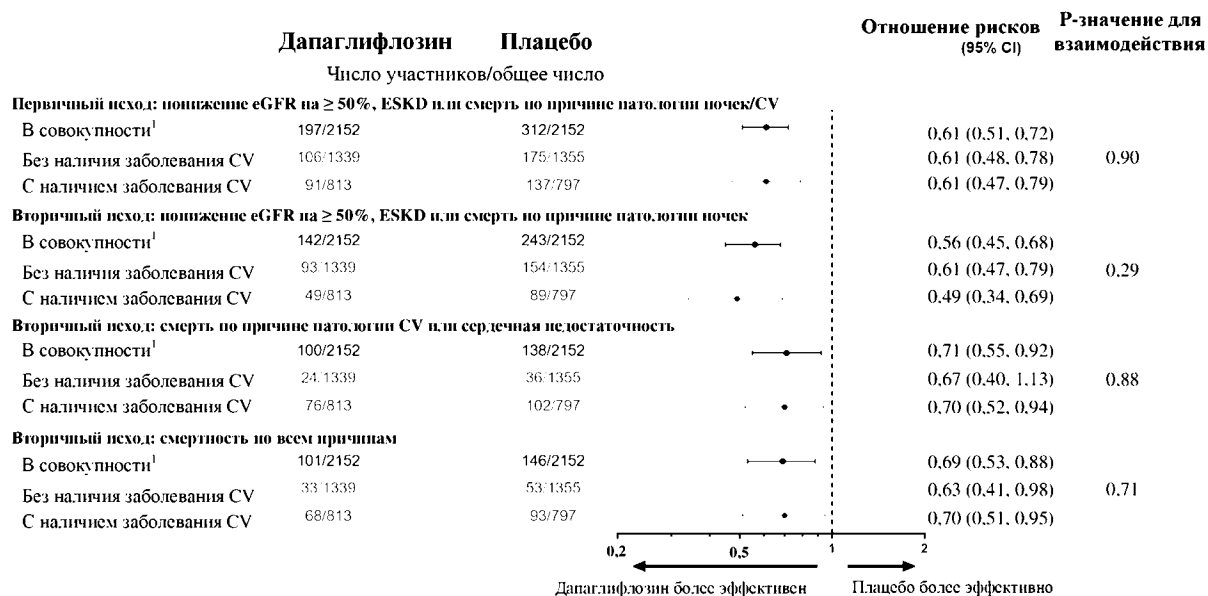
Фиг. 19



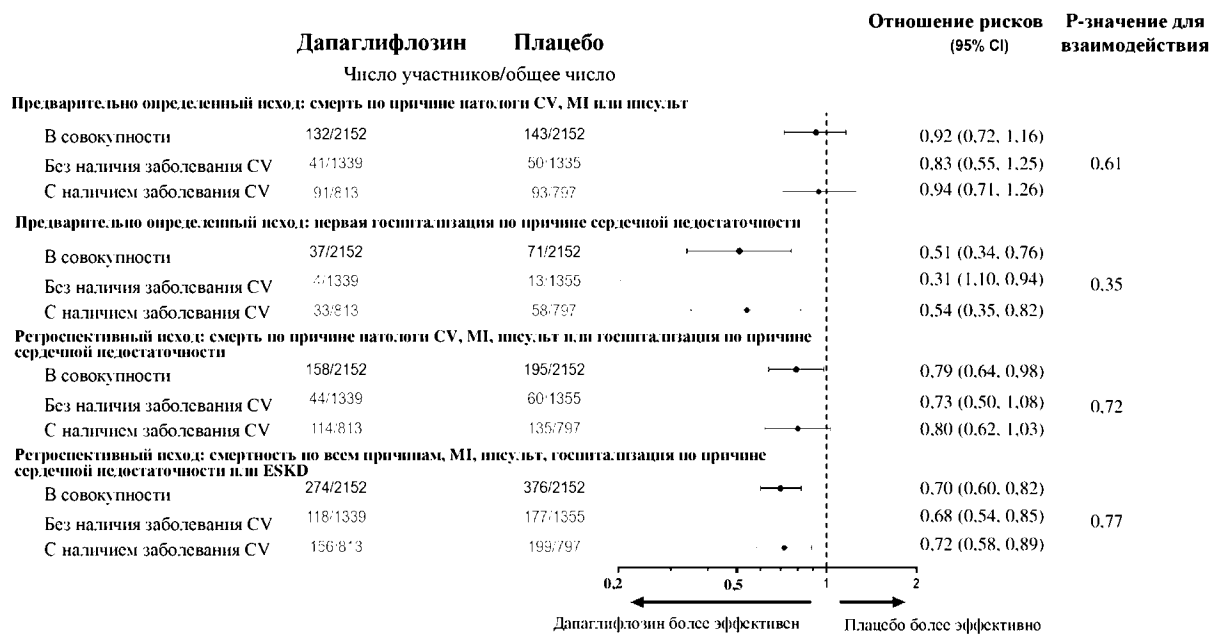
Фиг. 20



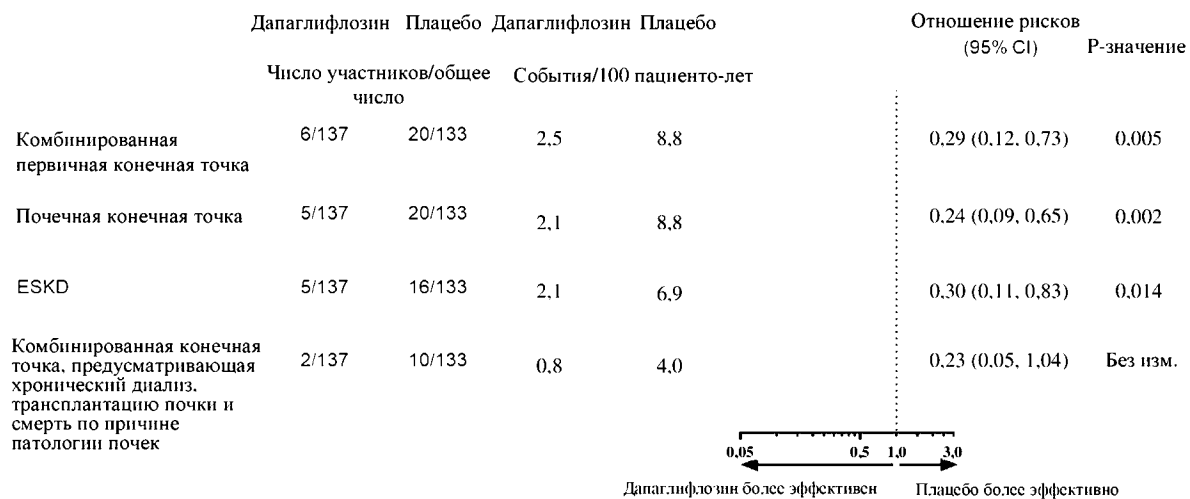
Фиг. 21



Фиг. 22



Фиг. 23



Комбинированная первичная конечная точка: совокупность компонентов, представляющих собой устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$, начало развития ESKD или смерть по причине патологии почек или сердечно-сосудистой системы.

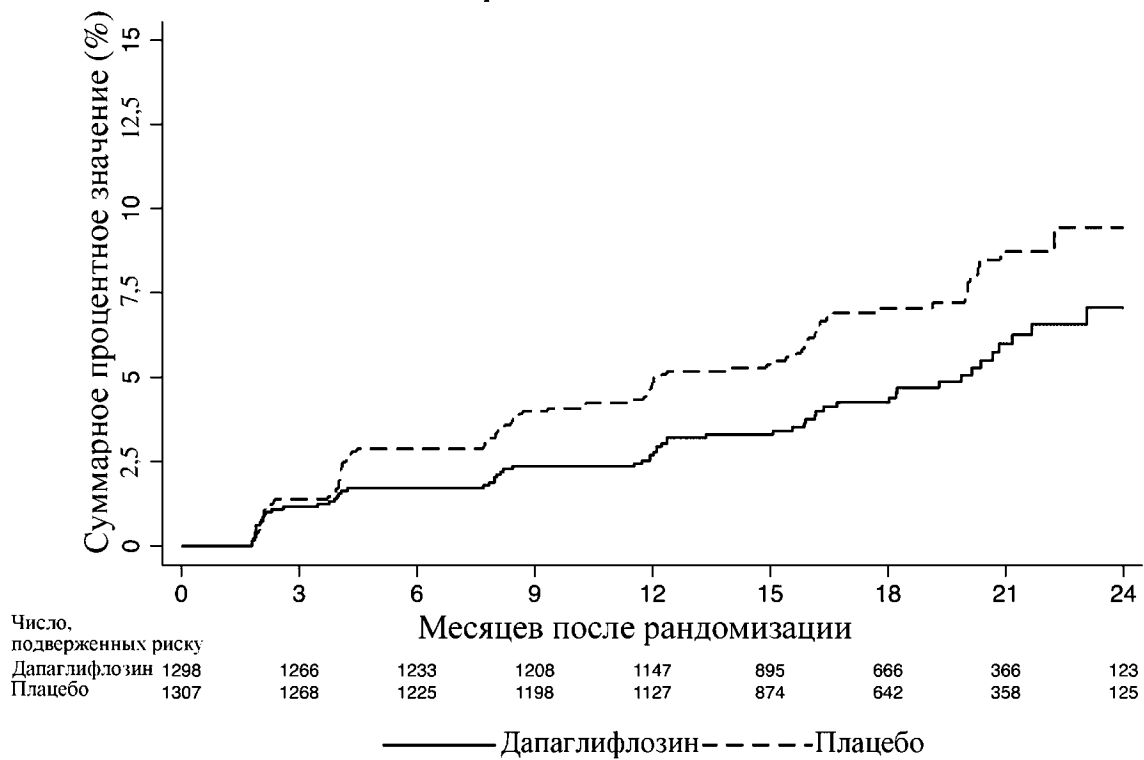
Комбинированная почечная конечная точка: совокупность компонентов, представляющих собой устойчивое понижение eGFR на $\geq 50\%$, начало развития ESKD или смерть по причине патологии почек.

ESKD: устойчивое понижение eGFR на < 15 /хронический диализ/трансплантация почки.

ESKD, терминальная стадия заболевания почек.

Фиг. 24

График Каплана-Мейера для частоты новых случаев развития диабета



Фиг. 25